

CORSO DI FORMAZIONE A DISTANZA



“FARMACI BRANDED E FARMACI EQUIVALENTI: RIFLESSIONE DOPO UN DECENNIO DI USO.”

**Aspetti farmacologici, farmacoeconomici
e giuridici correlati al tema**

ORE DI FORMAZIONE - **15** / CREDITI ECM EROGATI - **15**

PERIODO FORMATIVO 15 luglio - **31 dicembre 2012**

MATERIALE DIDATTICO - ***fascicolo di studio in forma cartacea***

L'accreditamento ECM (Educazione Continua in Medicina)
è stato effettuato dal Provider Metis Srl - ID Age.Na.S. 247
Codice identificativo evento: 35389

PROCEDURA DI VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO ECM

Questionario on-line con domande randomizzate a risposta multipla.

MODALITÀ DI FRUIZIONE CARATTERISTICHE

Il corso è accreditato come progetto di Formazione a Distanza (FAD) con erogazione di crediti ECM validi sul territorio nazionale. Dopo aver approfondito i contenuti erogati tramite il fascicolo di studio, sarà possibile ottenere i crediti ECM collegandosi alla piattaforma FAD del provider Metis Srl secondo le modalità illustrate di seguito.

REGISTRAZIONE SULLA PIATTAFORMA FAD

Per iscriversi al corso ed ottenere i crediti ECM è sufficiente accedere alla pagina web <http://www.fimmg.org/index.php?action=index&p=448> dove verrà messa a disposizione la documentazione necessaria all'apprendimento, le info per l'accesso e i questionari di apprendimento e di gradimento. I crediti verranno poi inviati alla chiusura del corso.

OTTENIMENTO DEI CREDITI ECM

Per ottenere i crediti è necessario:

- **rispondere esattamente al 75%** (soglia minima) **delle domande del questionario di valutazione randomizzato;**
- **compilare il test di valutazione della qualità percepita del corso** (test "Customer satisfaction").

OBIETTIVI FORMATIVI

- **migliorare le conoscenze in campo farmacologico:**
 - sui concetti di bioequivalenza;
 - sul ruolo delle diverse formulazioni chimiche nell'attività, nella tollerabilità e nell'assorbimento del farmaco;
 - sul ruolo degli eccipienti nell'attività, nella tollerabilità e nell'assorbimento del farmaco;
- **stimolare la riflessione sugli aspetti della farmacoconomia relativi alla mancata aderenza alla terapia in particolare per i trattamenti a lungo termine** (es. ipertensione, scompenso);
- **approfondire le conoscenze sugli aspetti medico legali e sulla responsabilità giuridica delle prescrizioni** (dalla trascrizione di ricette di altri medici alla sostituibilità dei farmaci prescritti da parte dei farmacisti);
- **migliorare la comunicazione con il paziente sull'aderenza alla terapia con particolare riferimento alle terapie croniche**, come quelle cardiovascolari, e sull'importanza della scelta di farmaci ad effetto costante nei trattamenti a lungo termine.

“FARMACI BRANDED E FARMACI EQUIVALENTI: RIFLESSIONE DOPO UN DECENNIO DI USO.”

Aspetti farmacologici, farmacoeconomici e giuridici correlati al tema

.....

SOMMARIO

• **Aspetti farmacologici, farmacoeconomici e giuridici correlate al tema**

• **Aspetti di Farmacologia**

• **Impatto economico della mancata aderenza alle terapie croniche**

• **Profili di responsabilità del medico nella sostituzione dei farmaci**

.....

FACULTY

Dott.ssa Donatella Alesso

Responsabile formazione FIMMG/METIS

Prof. Renato Bernardini

Ordinario di Farmacologia,

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università di Catania

Prof. Francesco Vittorio Costa

Università degli Studi di Bologna

Avv. Gianfranco Iadecola

Già Magistrato di Cassazione

INDICE

ASPETTI FARMACOLOGICI, FARMACOECONOMICI E GIURIDICI CORRELATI AL TEMA

- Obiettivi
- I farmaci equivalenti
- La sostituzione tra farmaci branded ed equivalenti e tra diversi equivalenti
- Sostituibilità tra farmaci, aderenza alla terapia e comunicazione



“FARMACI BRANDED E FARMACI EQUIVALENTI:
RIFLESSIONE DOPO UN DECENNIO DI USO.”

ASPETTI FARMACOLOGICI, FARMACOECONOMICI E GIURIDICI CORRELATI AL TEMA

Dott.ssa Donatella Alesso - Responsabile formazione FIMMG/METIS

Obiettivi

Il corso FAD si propone di migliorare le conoscenze dei discenti su aspetti farmacologici relativi ai concetti di bioequivalenza, azione farmacologica differente delle diverse salificazioni, o azione degli eccipienti sull'efficacia o sugli effetti avversi. Si propone, inoltre, di fornire conoscenze sulla responsabilità giuridica della prescrizione e della sostituibilità dei farmaci e sulle possibili conseguenze legali ed infine di stimolare la riflessione sui costi sanitari relativi alla mancata aderenza alla terapia, in particolare per i trattamenti a lungo termine (es. ipertensione, scompenso).

I farmaci equivalenti

La commercializzazione e la diffusione alla scadenza del brevetto di farmaci equivalenti (i cosiddetti generici) inizia in Italia nel 2002, quando vengono introdotte norme regolatorie incentivanti il settore, come il prezzo di riferimento ed il “principio” della sostituibilità da parte dei farmacisti (d.l. 30 giugno 2001, n. 246; d.l. 18 settembre 2001, n. 347) e comincia una campagna d'informazione e comunicazione rivolta ai consumatori finanziata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). In altri paesi europei (Germania, Inghilterra, ad esempio) fin dagli anni ottanta dello scorso secolo sono state sviluppate politiche di incentivazione e di sostegno,

anche finanziario, coinvolgenti tutti gli attori del mercato dei farmaci equivalenti. Lo scopo dichiarato dell'introduzione in commercio di farmaci equivalenti è di liberare risorse attraverso riduzioni del costo per DDD (Defined Daily Dose). Questo obiettivo è stato particolarmente raggiunto dal 2007, quando numerosi farmaci ad elevato consumo, molto utilizzati nelle patologie croniche, sono giunti a scadenza brevettuale.

Tuttavia, a parecchi anni dalla commercializzazione dei "generici", persistono spesso dubbi sia nei pazienti, sia nei medici, che pure li utilizzano in grande quantità, sulla loro totale somiglianza col farmaco originatore, sulla intercambiabilità tra equivalente ed equivalente, sulla sovrapposibilità di efficacia o di eventuali effetti collaterali con quelli del farmaco originatore.

La sostituzione tra farmaci branded ed equivalenti e tra diversi equivalenti

Il problema che si presenta nella pratica quotidiana della sostituzione nella farmacia è quello dell'assenza di strumenti ed informazioni per valutare l'effettiva equivalenza tra generici di diverse marche.

Negli Stati Uniti, per risolvere i problemi legati alla sostituzione, è stato creato un libro denominato *The Orange Book*, che viene aggiornato periodicamente con dati relativi alle singole formulazioni generiche secondo una valutazione degli studi disponibili da parte di una apposita commissione della Food and Drug Administration (FDA).

I farmaci "sostituibili e intercambiabili tra loro" sono elencati in una pubblicazione federale: *Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations*, conosciuta appunto come *The Orange Book*.

Questo libro rappresenta uno strumento a disposizione dei medici, dei farmacisti e anche dei cittadini per scegliere tra i vari generici sulla base di pareri autorevoli e neutrali.

In assenza di uno strumento di questo genere, la sostituzione può essere prati-

cata sulla base di mere considerazioni di carattere economico o di disponibilità immediata.

Si pone poi anche un altro problema, che deriva da considerazioni di natura giuridica. La sostituzione tra farmaci branded e farmaci generici e tra generici tra di loro è costantemente esercitata nelle farmacie, ad insaputa del medico. E' però assodato che, qualora insorgano complicità dovute al farmaco somministrato in sostituzione di quello prescritto, la responsabilità giuridica è attribuita al medico prescrittore.

Infatti, come erogatore di assistenza di primo livello, il MMG è direttamente implicato nella scelta appropriata e nell'utilizzo efficiente della maggior parte dei farmaci, garantendo la continuità delle cure in un'ottica di condivisione responsabile di obiettivi e di strumenti.

L'uso appropriato dei farmaci richiede un adeguato livello di conoscenze tecnico-scientifiche, competenze professionali e consapevolezza del rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio da parte di chi li prescrive. Il medico è responsabile personalmente della prescrizione.

I medicinali generici sono "copie" dei farmaci "originali" che possono essere immessi in commercio dopo la scadenza del brevetto del prodotto originale ad un costo più basso.

Il costo inferiore è giustificato dal fatto che le ditte che li producono non hanno dovuto sostenere le spese della ricerca e, quindi, sostengono solo le spese di produzione e distribuzione.

Le aziende produttrici di farmaci generici non devono presentare documenti che certificano l'efficacia clinica, già prodotti per il farmaco branded, ma solo la documentazione che certifica la "bioequivalenza" del generico al farmaco originatore. Di principio, se il prodotto generico fosse totalmente identico al prodotto originale non sarebbero necessari studi di bioequivalenza per dimostrarne l'uguaglianza. Invece, non è detto che il medicinale generico sia identico, sotto tutti gli aspetti, al farmaco originale di cui è copia. La composizione farmaceutica delle formulazioni

generiche può essere diversa da quella dei rispettivi prodotti di marca. Infatti l'uso di eccipienti diversi è consentito dalle linee guida internazionali, anche se nel rispetto di specifici requisiti e condizioni. Per quanto riguarda i principi attivi, queste molecole possono essere presenti nelle formulazioni generiche sotto forma di sali diversi o di specie chimiche polimorfiche del composto originale.

Gli studi di bioequivalenza consistono in valutazioni farmacocinetiche dopo somministrazione di dosi singole del prodotto generico e di quello di marca.

Gli studi di bioequivalenza non utilizzano parametri clinici di efficacia, bensì si limitano a confrontare la biodisponibilità farmacologica sistemica di due prodotti. Anche se la procedura di determinazione della bioequivalenza è molto rigorosa e attuata sulla base di standard internazionali, rimangono problemi da considerare ai fini della sostituibilità:

- **Bio-creep:** fenomeno che può pregiudicare la sostituibilità, soprattutto tra generico e generico; i test di bioequivalenza sono eseguiti tra il singolo prodotto generico ed il suo originatore; questa situazione non garantisce che due o più generici dello stesso originatore siano tra loro bioequivalenti, per cui la sostituibilità potrebbe avvenire tra originatore e generico ma non tra generico e generico;
- **Eccipienti e formulazione:** i medicinali generici devono avere “la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche”, ma possono avere eccipienti differenti a patto che siano bioequivalenti; inoltre, i vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva; il problema potrebbe avere rilevanza legata sia al rilascio del principio attivo, sia a problemi di allergia o di generica intolleranza ai diversi tipi di sostanza; sono parecchie le categorie di pazienti implicati in queste situazioni e che richiedono, quindi, un'attenzione particolare: ad esempio i diabetici, i celiaci, gli intolleranti al lattosio, gli allergici ai sulfamidici (saccarina), i

fenilchetonurici (aspartame) e, soprattutto, gli allergici in generale; in tutti questi pazienti la sostituzione dei farmaci dovrebbe essere evitata o praticata con molta prudenza;

- **Farmaci ad indice terapeutico ristretto:** il problema si pone soprattutto per farmaci ad indice terapeutico ristretto o per farmaci le cui fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche possono avere risvolti clinici importanti; le categorie di farmaci particolarmente a rischio sono gli immunosoppressori, gli antiepilettici, gli antiaritmici, gli antidepressivi triciclici, l'aminofillina/teofillina, il Warfarin, alcuni anestetici generali; in questi casi, la sostituzione di un farmaco originale con un generico può avere risvolti clinici in termini di fallimento o eventi avversi;
- **Gender:** il sesso è sicuramente uno dei fattori, indipendenti dal prodotto, che possono influenzare l'assorbimento dei farmaci e che devono essere presi in considerazione nel determinare biodisponibilità/bioequivalenza; basti pensare alla gravidanza, all'allattamento e alle variazioni ormonali che nella donna possono modificare l'assorbimento dei farmaci; fatta eccezione per farmaci utilizzati interamente in un genere, gli studi di bioequivalenza dovrebbero includere numeri "rappresentativi" di uomini e donne; questo purtroppo non avviene sempre;
- **Popolazione anziana:** le variazioni farmacocinetiche in questi pazienti possono essere importanti per le variazioni di composizione corporea e per le limitazioni che avvengono nell'assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci; per di più, spesso si tratta di pazienti in politerapia, con la conseguenza di possibili interazioni farmacocinetiche; pertanto, gli studi di bioequivalenza condotti nel giovane adulto possono non essere predittivi nell'anziano; la sostituzione con farmaci generici o tra farmaci generici nell'anziano deve essere attentamente monitorata.

Sostituibilità tra farmaci, aderenza alla terapia e comunicazione

La possibilità, prevista dalla legge, da parte del farmacista di sostituire un medicinale equivalente con un altro è una pratica introdotta al fine di agevolare l'utilizzo dei medicinali generici.

Una conseguenza di questa possibilità è che il paziente in trattamento cronico riceve generici di ditte produttrici diverse nel corso del trattamento. Tale pratica può recare sconcerto e confusione nel paziente (soprattutto se anziano o a bassa scolarizzazione), portando ad errori nell'assunzione della terapia e/o mettendo a rischio la continuità del trattamento.

Inoltre, quando si considerano trattamenti già in corso in pazienti cronici e ben stabilizzati, sarebbe consigliabile non modificare il trattamento.

Allo scopo di valutare quanto incida il fenomeno del cambiamento di marchio nelle terapie croniche, è stata avviata una indagine esplorativa su una coorte di pazienti dell'ULSS 20 di Verona in trattamento cronico con uno o più medicinali scelti tra 10 farmaci di largo impiego. L'indagine aveva lo scopo di rilevare l'incidenza della sostituzione di farmaci equivalenti e, in secondo luogo, la variabilità della dispensazione nelle farmacie di prodotti diversi a base di uno stesso principio attivo e dose.

Nella coorte di pazienti cronici, si osserva che la frequenza di cambiamento di specialità raggiunge il 30% su quelli in trattamento con un solo principio attivo e arriva a circa il 76% in quelli che assumono 4 o più principi attivi. Cioè, la probabilità di subire un cambiamento nella confezione è maggiore quanto maggiore è il numero di farmaci assunti.

Ciò significa che la farmacia ha un ruolo rilevante nell'assicurare o meno la continuità di un trattamento cronico con lo stesso marchio. (*Bollettini ISDB Italiani. Prescrivere per principio attivo. Luci ed ombre di un linguaggio comune. Dialogo sui Farmaci 2006; 3: 120*)

Il Decreto Legge 39/2009, detto anche "Decreto extrasconti", aveva tra gli obiettivi

quello di limitare la pratica degli sconti da parte dei produttori di generici alle farmacie, riducendo di conseguenza la variabilità nella dispensazione di medicinali equivalenti di ditte produttrici diverse.

Una analisi di confronto dei dati di prescrizione della Regione Veneto pre e post Decreto ne ha valutato l'impatto. Dall'analisi effettuata emerge che tale Provvedimento non ha avuto gli esiti sperati, in quanto, per i 5 principi attivi indice considerati (omeprazolo, lansoprazolo, ramipril, simvastatina e alendronato), non è stata osservata una sostanziale variazione dopo il Decreto nella percentuale dei pazienti che hanno assunto uno, due, tre, quattro o più specialità medicinali diverse. *(Schievenin F. Tesi di specializzazione in Farmacia Ospedaliera. I farmaci equivalenti nella Regione Veneto: limiti e prospettive. Università di Padova, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera a.a. 2009/10)*

Ma quale è la ricaduta sull'aderenza e la persistenza terapeutica della continua sostituzione dei farmaci? In un'altra sezione di questa FAD vengono affrontati i problemi clinici di abbandono o di riduzione della terapia nelle malattie croniche, particolarmente nelle patologie cardiovascolari.

Tutti i medici conoscono la difficoltà per il paziente di comprendere ed accettare il concetto della cura continuativa e senza termine, l'insofferenza nei confronti di un farmaco da assumere "sempre", senza in realtà sentirne i benefici (prevenzione).

Parrebbe logico non porre ulteriori inciampi, che aumentino le difficoltà di riconoscimento o la diffidenza dei malati nei confronti della terapia.

Che cosa possono fare i medici per ovviare a questi problemi e prevenire errori o angosce dei pazienti?

Sicuramente migliorare la comunicazione riguardo alla terapia farmacologica.

Alla base di ogni scelta terapeutica vi è sempre la conoscenza della malattia, la conoscenza del farmaco e vi deve essere anche la conoscenza del paziente.

In questo campo la figura professionale che dispone di maggiori elementi è certamente il Medico di famiglia.

L'esistenza di farmaci equivalenti, della possibilità della sostituzione, delle diffe-

renze di prezzo inseriscono indubbiamente degli elementi di maggiore difficoltà nella relazione e vi è la necessità di una scelta condivisa e convinta da parte del paziente.

Per garantire adesione alla cura e soprattutto la convinzione che il medico non abbia nella prescrizione del farmaco nessun interesse diverso dal bene del paziente è importante:

- informare il paziente sull'esistenza di farmaci equivalenti a quello prescritto;
- informare sull'eventuale possibilità di una differenza di prezzo;
- se possibile (liste di trasparenza) quantificare la eventuale differenza di prezzo (può capitare che il paziente sopravvaluti questo valore);
- specificare che in una terapia cronica è fortemente consigliato che il farmaco (generico o branded) non venga sostituito con altri;
- spiegare che, alla luce delle scelte che si sono condivise, si apporrà (anche sulla prescrizione del farmaco generico) l'indicazione di "non sostituibilità";
- invitare il paziente a riferire effetti avversi all'assunzione di qualsiasi farmaco;
- compiere opera di farmacovigilanza segnalando gli eventi avversi.

Naturalmente questo sforzo comunicativo aggraverà il carico di lavoro, ma sarà utile nel fugare ogni dubbio sull'operato del medico che possa minare il rapporto di fiducia, nel migliorare la continuità della terapia e nel consentire al medico di riappropriarsi di quella potestà di prescrizione che viene fortemente minacciata da pratiche di sostituzione non sempre giustificate.

INDICE

ASPETTI DI FARMACOLOGIA

- Definizione di biodisponibilità
- Bioequivalenza; range ammissibili di bioequivalenza
- Le formulazioni chimiche
- Nomenclatura dei farmaci equivalenti o generici
- Differenza tra farmaco originator, farmaco equivalente con nome di fantasia, farmaco equivalente con nome di molecola
- Conclusioni



“FARMACI BRANDED E FARMACI EQUIVALENTI:
RIFLESSIONE DOPO UN DECENNIO DI USO.”

ASPETTI DI FARMACOLOGIA

Prof. Renato Bernardini - Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università di Catania

Definizione di biodisponibilità

La biodisponibilità indica sia la quantità di farmaco che entra nell'organismo dopo la somministrazione di una preparazione farmaceutica, sia la facilità con la quale esso viene assorbito e si rende quindi disponibile per esercitare la sua attività farmacologica. Perché una sostanza abbia il suo effetto farmacologico, è necessario che raggiunga concentrazioni sufficienti a livello dei recettori tissutali e degli organi che rispondono alla sua azione. La biodisponibilità è completa e rapida con la somministrazione per via endovenosa, mentre per tutte le altre vie di somministrazione dipende da molti fattori, legati all'assorbimento, ai processi di produzione, alle condizioni generali del soggetto. La biodisponibilità del farmaco varia a seconda delle vie di somministrazione e della relativa cinetica di assorbimento, ovvero il passaggio dal sito di somministrazione al torrente ematico. Fattori che condizionano l'assorbimento del farmaco sono:

- **la sua formulazione** → liquido (sciroppo, soluzione acquosa o alcolica); granulare; cialde; perle; compresse (semplici o composte); confetto (semplice o gastroprotetto); capsula; fiala (acquosa, oleosa, solventi); supposte; ovuli; pellet; cerotti transdermici; pomata (gel, unguento, crema, pasta); tinture; spray, aerosol (questi ultimi devono andare solo al polmone e, in minima parte, al cuore dove potrebbero creare danni a seconda delle quantità);

- **le vie di somministrazione** → possono essere parenterale (sottocutanea, intradermica, intramuscolare, endovenosa, endoarteriosa, peridurale, subaracnoidea, intracerebroventricolare); non-parenterale (orale, sublinguale, nasale, sublabiale, inalatoria, rettale, vaginale, transdermica); topiche, cioè mirate, (aerosol, congiuntivale, cutanea, uretrale, intracerebroventricolare, intratecale, orale, intrarticolare, intracavitaria);

- **le superfici di assorbimento** → a livello intestinale, si ha ad esempio, il maggior assorbimento a causa della elevata superficie sviluppata da villi e microvilli;

- **la vascolarizzazione del sito di assorbimento** → il flusso ematico nel sito di somministrazione condiziona l'assorbimento del farmaco;

- **la permeabilità** → un farmaco lipofilo passa più facilmente attraverso le barriere cellulari, se il farmaco è indissociato (acido e base deboli);

- **il coefficiente di ripartizione olio/acqua** (rapporto lipofilia/idrofilia); ecc.

Per quanto riguarda, per esempio, la via orale, influenza notevole hanno i tempi di assunzione, il contenuto gastrico, il pH gastrointestinale, la motilità del tratto digerente, le trasformazioni biochimiche che si verificano nel lume e sulla parete del tubo digerente, la flora batterica, gli enzimi digestivi, la metabolizzazione epatica. Per la via di somministrazione intramuscolare sono, invece, importanti il punto di iniezione, le anomalie del circolo locale, l'insolubilità al pH dei tessuti, le variazioni rispetto alle diluizioni ottimali raccomandate dalla casa produttrice, la presenza di fenomeni di inattivazione locale (per esempio, l'aminofillina è scarsamente assorbita per via intramuscolo a causa di enzimi presenti nel tessuto muscolare), l'assorbimento dei farmaci per via rettale risulta peraltro imprevedibile. È, quindi, importante definire subito il concetto di **biodisponibilità** (F). Quest'ultima viene definita come un parametro biologico che misura l'entità dell'assorbimento ed è, a sua volta, derivante dalla misurazione delle variazioni di concentrazione plasmatica nel tempo di un farmaco che è stato assorbito, fino al raggiungimento di un valore massimo (picco) di concentrazione. Dalle variazioni di concentrazione nel tempo successivo alla somministrazione si evincono poi una serie di valori, che consentono di misurare la cinetica del farmaco stesso, caratterizzandone, quindi,

la dose ottimale, nonché la potenziale efficacia ed i possibili limiti ascrivibili alla tossicità. Tale valutazione avviene, nella pratica, misurando l'ampiezza delle curve derivanti dalle misurazioni delle concentrazioni nel tempo e generando successivamente, a partire da essa, parametri noti, come "area sotto la curva", "concentrazione di picco massimo", "tempo di picco massimo", ed altri (vedi figura 1).

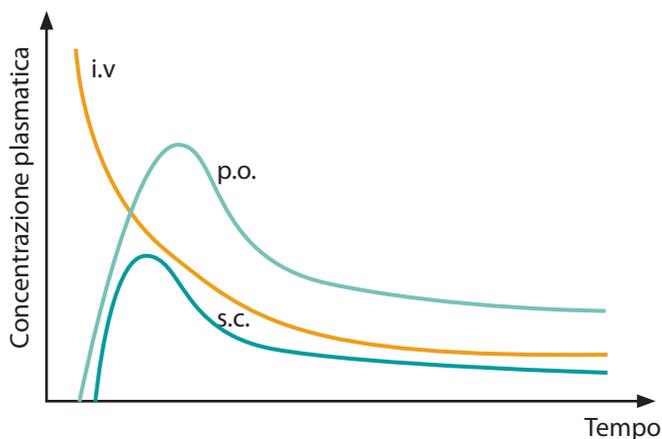


Figura 1

La biodisponibilità viene definita anche come frazione della dose somministrata che raggiunge il circolo generale come farmaco immutato. Ad esempio, per quel che riguarda la somministrazione per os, si può verificare una biodisponibilità incompleta rispetto a quella teorica, attribuibile ad incompleto assorbimento e conseguente eliminazione per via enterale, quando la molecola è troppo polare per essere assorbita oppure perché la forma farmaceutica "compressa" non rilascia completamente il principio attivo in essa contenuto. Un'altra causa di biodisponibilità incompleta risiede nel cosiddetto metabolismo di primo passaggio, che comporta la veicolazione diretta del farmaco assorbito dall'intestino ai vasi tributari epatici, con conseguente epatometabolizzazione prima della diffusione nel circolo sistemico. La caratteristica biodisponibilità di un farmaco ha rilevanti ricadute sulla pratica terapeutica, perché è il principale parametro attraverso il

quale si evince la posologia (dose o range di dosi da somministrare) in dipendenza della via di introduzione. Come esempio, se un farmaco ha una caratteristica biodisponibilità orale di 0.1, la dose necessaria, a parità di effetto terapeutico, dovrà essere dieci volte maggiore rispetto a quella efficace per via endovenosa. Dal punto di vista matematico, la biodisponibilità si calcola confrontando la concentrazione plasmatica dopo somministrazione per os con quella ottenuta dopo iniezione endovenosa, seguendo la funzione concentrazione plasmatica nel tempo, che genera l'area sotto la curva (AUC), in accordo alla formula:

$$F = \frac{AUC_{\text{per os}}}{AUC_{\text{ev}}}$$

Inoltre, minore sarà la biodisponibilità per via orale o qualsiasi altra via, maggiore sarà la dose da somministrare, al fine di garantire pari efficacia rispetto alla via endovenosa (considerata come 100% del farmaco biodisponibile). A livello sperimentale si può verificare se il farmaco per via orale presenta biodisponibilità diversa dalla somministrazione endovenosa per cause metaboliche o per mancato assorbimento, dosando non solo il farmaco, ma anche i suoi metaboliti. Se la somma dell'area sottesa alle due curve, metaboliti + farmaco, è uguale all'area sottesa del farmaco somministrato per via endovenosa, allora tale mancata biodisponibilità è dovuta a processi di metabolizzazione; se non ci sono metaboliti è dovuta, invece, al mancato assorbimento. La biodisponibilità corrisponde, quindi, all'*area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo* (AUC). Bisogna, inoltre, tenere conto del fatto che, poichè la biodisponibilità di un farmaco dipende dall'assorbimento, essa è significativamente influenzata dagli stessi fattori condizionanti quest'ultimo, in aggiunta allo stato metabolico attuale del paziente, dal profilo fisiologico (metabolizzatore rapido o lento) alla comorbidità condizionanti il metabolismo, la distribuzione e l'eliminazione del farmaco, il pH tissutale, l'aderenza del paziente alla prescrizione, la salificazione, gli eccipienti ed altri ancora. La *biodisponibilità* relativa è la biodisponibilità di una formulazione farmaceutica rispetto a quella di una formulazione di riferimento, somministrata alla medesima dose e attraverso la stessa via.

Se due forme farmaceutiche diverse (ad esempio, compresse e capsule) o uguali, ma con eccipienti diversi, contenenti la stessa quantità di principio attivo producono lo stesso effetto in termini di intensità, esse possono essere definite **bioequivalenti**. Quindi, due preparazioni sono considerabili bioequivalenti se non differiscono significativamente per quanto riguarda i seguenti parametri: area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC), picco di concentrazione massima (C_{max}; definisce l'intensità dell'effetto) e tempo di raggiungimento del picco (T_{max}; definisce la potenza). Formulazioni bioequivalenti che rispondano a tali requisiti possono essere usate l'una in sostituzione dell'altra nel rispetto del profilo beneficio/rischio.

Si rende a tal punto necessario approfondire il concetto di bioequivalenza.

Bioequivalenza; range ammissibile di bioequivalenza

Il termine "*bioequivalenza*" definisce l'equivalenza media di due farmaci aventi profilo di biodisponibilità simile. Occorre, infatti, ricordare che gli studi tramite i quali viene misurata la bioequivalenza dei prodotti non utilizzano parametri clinici di efficacia, limitandosi bensì a confrontare la biodisponibilità sistemica di due prodotti, che può poi risultare simile ma non identica, in quanto ci si basa sul concetto che due preparazioni farmaceutiche dello stesso principio attivo, pur avendo un profilo di disponibilità diverso (purché compreso in un certo ambito di valori), possano essere equivalenti sul piano terapeutico. Le norme internazionali, infatti, stabiliscono **un intervallo di variabilità convenzionale come "range ammissibile" di bioequivalenza** (figura 2). La valutazione di un fenomeno biologico, come ad esempio la cinetica di un farmaco da confrontare a quella di un altro, è soggetta ad estrema variabilità e, quindi, difficilmente valutabile in modo corretto, se non vengono utilizzati opportuni metodi per la sua misurazione che consentano di eliminare la possibile rilevante variabilità dei valori riferiti allo stesso parametro misurato in più individui di una popolazione. Quando si valuta la bioequivalenza tra farmaci generici o tra generici e originator, non è, pertanto,

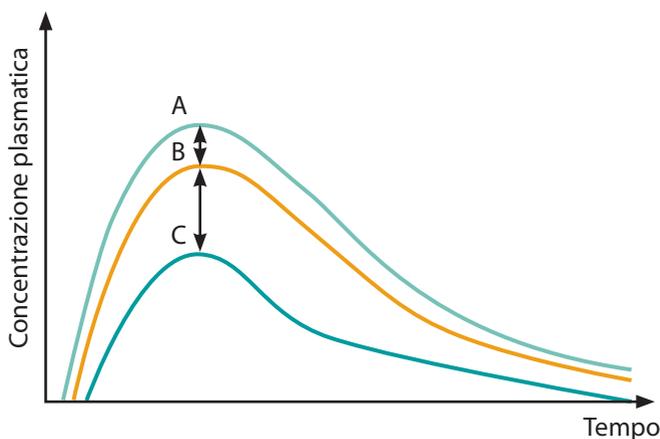


Figura 2

sufficiente un semplice confronto dei valori medi delle rispettive concentrazioni plasmatiche, ma si impone piuttosto una normalizzazione (ottenibile con opportune equazioni che omettiamo in questa sede) dei dati che consente finalmente di giudicare se due valori di concentrazione plasmatica (e i parametri che da questa dipendono) si possano considerare realmente equivalenti o siano invece molto differenti tra loro e, quindi, non equivalenti. Tale metodo per la normalizzazione viene definito come intervallo (o limite) di confidenza e viene fissato entro il 90% ($IC_{90\%}$). Sostanzialmente, la bioequivalenza, dovrebbe garantire un profilo di biodisponibilità simile tra il farmaco originator ed il suo generico. Infatti, non è sufficiente che generatore e generico siano caratterizzati dalla stessa forma farmaceutica per garantire gli stessi parametri farmacocinetici e farmacodinamici; in linea di massima, ciò potrebbe bastare solo se sussistesse la certezza che entrambi fossero prodotti secondo gli stessi standard di produzione, medesima purezza di materie prime, etc. Tuttavia, poiché tale corrispondenza di parametri e requisiti è sostanzialmente virtuale, tale concetto viene stabilito da una norma: "se generatore e generico, dopo la somministrazione, hanno biodisponibilità simile è probabile che produrranno gli stessi effetti terapeutici attesi". Pertanto, due farmaci si ritengono bioequivalenti solo se "l'intervallo di confidenza al 90% per i rapporti delle medie dei valori di AUC e C_{max} saranno compresi tra 0,80 e 1,25". Questo accade perché

quando si effettua uno studio di bioequivalenza si arruolano 15-20 volontari sani, i quali assumono in tempi diversi regolarmente distanziati una dose di entrambi i farmaci (generatore e generico); in ogni soggetto, si determineranno i valori di C_{max} , T_{max} ed AUC. In seguito, per ogni soggetto, potremo ottenere un rapporto tra i valori di concentrazione plasmatica ottenuti dopo somministrazione dei due farmaci, definito appunto come intervallo di confidenza. Calcolando, quindi, una media dei singoli rapporti otterremo un rapporto medio, che dovrà essere sovrapponibile tra generatore e generico. Tuttavia, il valore medio non rende un'idea di quanto siano realmente diversi i valori ottenuti; in tal caso, l'intervallo di confidenza al 90% indicherà in quale intervallo ricadrà con maggiore probabilità il 90% dei valori esaminati, fornendo, quindi, un'idea ben chiara della variabilità tra i campioni. Affinchè due farmaci siano bioequivalenti l'intervallo di confidenza al 90% delle medie dei parametri in esame deve essere compreso tra 0,80 e 1,25. Tale intervallo è stato scelto perchè si assume che la variabilità intraindividuale ed interindividuale possa arrivare ad un valore prossimo al 20% circa. Tuttavia, possono esserci eccezioni a questo principio, in quanto un intervallo di confidenza del 90% compreso tra 0,80-1,25 potrebbe risultare eccessivo per farmaci caratterizzati da una elevata variabilità farmacocinetica intrinseca e/o da un indice terapeutico molto ristretto, ovvero farmaci la cui concentrazione di efficacia è molto vicina a quella di tossicità (es: curarici, antipertensivi, digitalici, immunosoppressori, etc). A tal proposito, sarebbe più corretta una differenziazione di tale intervallo statistico basata sul differente profilo di sicurezza dei diversi farmaci.

Utilizzando l'intervallo di confidenza si può, quindi, con certezza stabilire la bioequivalenza di due farmaci i cui valori del rapporto siano ricompresi nel range del $\pm 20\%$, escludendo tutti i prodotti i cui limiti ricadono al di fuori di tali valori anche se la loro media ricadesse all'interno del range stabilito.

È possibile, di conseguenza, affermare che la metodologia utilizzata attualmente negli studi di bioequivalenza consente di stimare la "bioequivalenza media" e la "bioequivalenza di popolazione", ma non è sufficientemente potente e discriminante da riuscire a percepire anche una "bioequivalenza individuale". In base a

questa considerazione il medico e il paziente che utilizzino un farmaco “bioequivalente” possono aspettarsi un risultato terapeutico “mediamente equivalente” rispetto alla popolazione complessiva degli utilizzatori, ma non è certo possibile fornire informazioni circa la probabilità che la risposta del singolo paziente alle due formulazioni diverse (farmaco di riferimento e bioequivalente) sia sovrapponibile. Il problema è particolarmente sentito per i farmaci per uso cronico dotati di scarsa maneggevolezza e di basso indice terapeutico. Pur rimanendo valido in generale il concetto di sostituibilità tra il farmaco di riferimento e un farmaco generico o bioequivalente, è evidente come possa essere importante per il medico conoscere, per i singoli prodotti alternativi, il range di scostamento dei parametri di confronto onde poter scegliere il prodotto che più si avvicina a quello di riferimento. Inoltre, questa variabilità “interna” tra farmaci generici non permette un diretto confronto tra di loro, in quanto essi vengono confrontati esclusivamente con la specialità di riferimento e non è possibile estrapolare automaticamente una equivalenza tra di loro. *Il concetto di bioequivalenza non gode, infatti, della proprietà transitiva: non è possibile affermare, senza una verifica diretta, che due prodotti, ciascuno bioequivalente allo stesso standard di riferimento, siano bioequivalenti tra di loro.* Questo problema ovviamente diventa uno dei maggiori ostacoli alla libera sostituibilità del prodotto da parte dei farmacisti con prodotti equivalenti. L'avvento dei farmaci generici o bioequivalenti, altrettanto diffusi in altre nazioni nell'ambito EU ed al di fuori di essa, ha riscontrato in Italia un atteggiamento di perplessità da parte della classe medica e dei pazienti. Ciò è in parte legato a motivi “psicologici” ed in parte ad un atteggiamento di sospetto e di sfiducia del medico verso un farmaco di cui non si sente completamente “padrone”. In base alle normative vigenti in Italia, i farmaci “generici” sono per definizione “**essenzialmente simili**” al prodotto di marca originale, ma non perfettamente uguali. Il farmaco generico ha la stessa composizione quali-quantitativa in principio attivo, la stessa forma farmaceutica e presenta “bioequivalenza” rispetto al farmaco di riferimento. Da tale similitudine viene *presunta* una equivalenza terapeutica, che può verificarsi sia utilizzando degli “equivalenti farmaceutici” in senso stretto (cioè

farmaci chimicamente e farmacologicamente perfettamente uguali all'originale) sia "alternative farmaceutiche", che differiscono dall'originale per la forma chimica della frazione terapeutica (ad esempio, una diversa salificazione o esterificazione del principio attivo) o per la tecnologia farmaceutica impiegata (ad esempio, capsule invece di compresse, granulato anziché gel e così via).

Le formulazioni chimiche

Secondo l'OMS, i farmaci equivalenti sono bioequivalenti, ossia farmaci che, rispetto alla specialità di riferimento, hanno una biodisponibilità simile, stessa velocità di assorbimento e percentuale assorbita. Hanno, in pratica, lo stesso comportamento una volta assunti e parametri come efficacia terapeutica, potenza d'azione, tempo di comparsa dell'effetto e sua durata, effetti collaterali e loro incidenza, identici. Per documentare ciò esistono criteri standardizzati a livello europeo, a cura dell'EMA. La concessione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di una Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un medicinale equivalente si basa sulla dimostrazione della qualità del prodotto e della sua bioequivalenza rispetto al medicinale originatore. La Farmacopea Ufficiale definisce la solubilità delle sostanze secondo la scala riportata nella tabella seguente:

Indicazione	volume approssimativo di solvente in ml per g di sostanza
solubilissimo	meno di 1
molto solubile	da 1 a 10
solubile	da 10 a 30
moderatamente solubile	da 30 a 100
poco solubile	da 100 a 1000
molto poco solubile	da 1000 a 10000
praticamente insolubile	più di 10000

Il termine "parzialmente solubile" è usato nel caso di miscele di cui solo alcuni componenti si disciolgono. Il termine "miscibile" è usato per descrivere un liquido che è miscibile in tutte le proporzioni con il solvente indicato. La solubilità delle sostanze varia ampiamente e, ad eccezione delle sostanze solubilissime in un idoneo solvente, essa varia all'interno della stessa classe: per es., 1 g di una sostanza molto solubile può disciogliersi in un volume che varia da 1 a 10 ml. Un altro elemento che deve essere considerato è che le classi di solubilità riportate in tabella non fanno riferimento al tempo necessario per la dissoluzione. Dunque, per definire il concetto di solubilità occorre:

1. individuare i fattori che regolano la dissoluzione di una sostanza in un adatto solvente;
2. individuare i fattori che regolano la velocità di dissoluzione.

Bisogna, inoltre, ricordare che i sali presentano coefficienti di solubilità diversi a seconda delle combinazioni catione - anione. Il grafico (Figura 3) che segue mostra la variazione di solubilità con la temperatura.

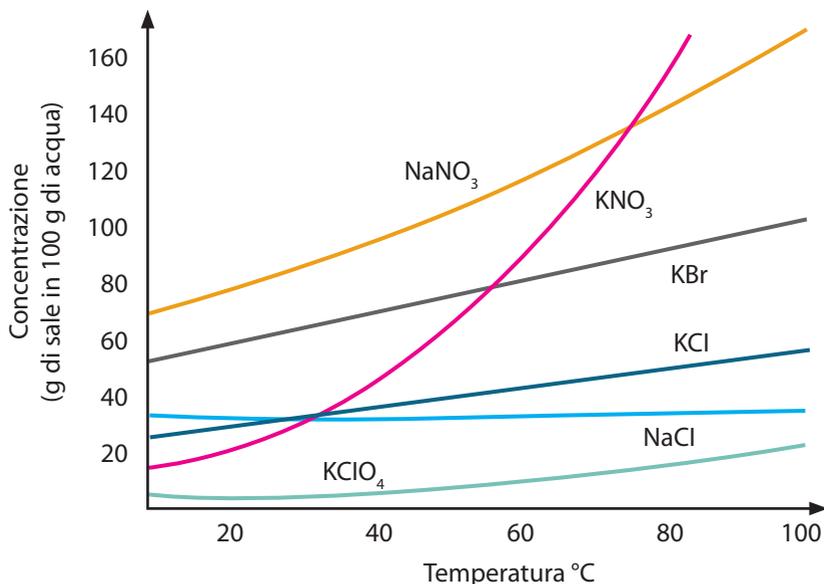


Figura 3

Dal grafico risulta evidente la differente solubilità di KCl (Cloruro di Potasio) e KBr (bromuro di potasio). Questo differente comportamento è correlabile alle dimensioni degli ioni ed alla **solvatazione*** con le molecole del solvente.

La salificazione è il processo che consente di cambiare le proprietà chimico-biologiche di un principio attivo senza variane la struttura originaria. In questo modo è possibile variane la cinetica, l'assorbimento e le proprietà chimico-fisiche (stabilità, igroscopicità, dissoluzione). Tuttavia, è bene considerare che sali diversi dello stesso principio attivo rappresentano prodotti distinti, caratterizzati da un proprio profilo chimico e biologico differente e i cui effetti non si possono prevedere con certezza se riferiti ad un principio attivo standard. Quindi, **è fondamentale errato ritenere che due salificazioni diverse dello stesso principio attivo si comportino, in termini di efficacia terapeutica e tossicità, in modo identico.**

La forma farmaceutica utilizzata per la veicolazione del farmaco, le sue caratteristiche, il metodo di preparazione o produzione esercitano una profonda influenza sulla biodisponibilità del principio attivo somministrato per via orale. Infatti, il farmaco, una volta somministrato, deve subire una serie di processi per raggiungere il circolo sistemico, come ad esempio avviene per le capsule. Quest'ultime, una volta ingerite, subiranno in un primo momento la dissoluzione dell'involucro. In seguito, troveremo il farmaco in soluzione nei fluidi gastrointestinali per poi essere assorbito da villi e microvilli e, quindi, riversarsi nel torrente circolatorio. Riguardo alle compresse, esse subiranno dopo ingestione per via orale un processo di disaggregazione o dissoluzione, dopo il quale il principio attivo sarà assorbito e riversato nel plasma. Quindi, affinché il farmaco possa essere assorbito, è necessario che sia disciolto nei fluidi gastrointestinali. Di conseguenza, maggiore

*= *interazione tra soluto e solvente che porta le singole molecole di soluto disciolto a circondarsi di molecole di solvente*

è il numero dei processi che deve subire per passare in soluzione maggiore è la probabilità che tale forma farmaceutica riduca la biodisponibilità del farmaco. Generalmente, la biodisponibilità di un principio attivo tende a diminuire secondo un determinato ordine, ovvero sarà maggiore per le soluzioni acquose, mentre diminuirà per sospensioni, polveri, capsule, compresse non rivestite e compresse rivestite. Da ciò il medico pratico può dedurre che soluzioni e sospensioni sono le forme farmaceutiche più idonee per la somministrazione di farmaci che devono essere assorbiti rapidamente.

Gli **eccipienti** sono definiti come qualsiasi materiale contenuto nella forma farmaceutica finale che non siano il principio attivo. Essi sono sostanze riconosciute relativamente sicure sulla base di dimostrazioni farmaco-tossicologiche (GRAS, generally recognized as safe). Essi sono essenziali per la somministrazione del principio attivo, in quanto permettono di formulare in maniera precisa la forma di dosaggio in modo da veicolare il farmaco al sito di destinazione. Il farmaco, quindi, non contiene il solo principio attivo, ma anche composti di supporto, sostanze farmacologicamente inerti dotate di una funzionalità utile al principio attivo stesso. I requisiti di queste sostanze sono simili a quelli richiesti ai principi attivi, in quanto essi devono rispondere a criteri di qualità, sicurezza, funzionalità. Tuttavia, alcuni eccipienti in certi casi possono produrre reazioni avverse anche gravi dovute a tossicità diretta, allergie, immunotossicità e intolleranza. L'eccipiente, quindi, può influire in modo significativo sulla bioequivalenza di un principio attivo e, di conseguenza, sulla sua efficacia terapeutica, perché al fine di ottenere lo stesso effetto terapeutico è essenziale che il principio attivo sia assorbito nella stessa quantità e alla stessa velocità. Il risultato terapeutico dello stesso principio attivo supportato da eccipienti diversi può, pertanto, essere diverso, nonostante siano presenti la stessa quantità di principio attivo, la stessa formulazione e venga utilizzata la stessa via di somministrazione, a meno che non sussista una bioequivalenza dimostrata.

La normativa vigente, basata sul DL 323 del 20/06/96 stabilisce che i generici debbano avere "la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa

forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche". Non vengono dettate norme, invece, per quanto riguarda la composizione degli eccipienti. Il problema non è di poco conto, soprattutto per quel che riguarda alcune forme farmaceutiche, tra cui le compresse. Non a caso la classe medica è diventata sempre più attenta, negli ultimi anni, ai problemi di allergia o di generica intolleranza ai diversi tipi di sostanza. In base alla normativa attuale è facilmente ipotizzabile che due farmaci, pur essendo tra loro bioequivalenti dal punto di vista del principio attivo, possano presentare invece differenze notevoli per quanto riguarda la composizione dei loro eccipienti. Da queste differenze possono scaturire problemi di ordine tossicologico, che possono, a loro volta, comportare la necessità di trattamenti costosi o ospedalizzazioni dovute ad eventi avversi gravi direttamente correlati alla formulazione della specialità (gravando così sulla spesa sanitaria).

Ad esempio, se un medico prescrive un determinato farmaco granulato di riferimento senza saccarosio ad un paziente diabetico, una arbitraria sostituzione del farmaco da parte del farmacista o di altro operatore potrebbe, invece, inconsapevolmente, comportare la sostituzione di quel prodotto con uno bioequivalente ma dolcificato con zucchero, con conseguente in apparenza inspiegabile alterazione della glicemia. Una sostituzione indiscriminata del prodotto provocherebbe, quindi, facilmente una serie di disturbi iatrogeni legati a somministrazione involontaria di farmaci contenenti eccipienti non appropriati.

Si configura in tal caso una serie di problemi, anche relativi alla responsabilità professionale: ci si potrebbe chiedere, ad esempio, chi dovrebbe essere responsabile dello scompenso di un diabetico o di una reazione allergica in un paziente a cui è stato prescritto un certo farmaco privo di certi eccipienti, ma sostituito, all'atto dell'acquisto, con un farmaco "bioequivalente".

Il farmacista, del resto, non è in grado né deve formulare una diagnosi, né tanto meno entrare nel merito di una precisa scelta terapeutica. L'unico a rimetterci è infatti, in definitiva, il paziente.

Sono molte altre le sostanze che impongono particolare attenzione: i pazienti affetti da morbo celiaco, ad esempio, devono evitare l'amido di grano (spesso uti-

lizzato come eccipiente di compresse e capsule). Anche altri dolcificanti (oltre allo zucchero) presentano controindicazioni per alcune categorie di pazienti: è noto ad esempio, che la saccarina può provocare allergia crociata con i sulfamidici e che l'aspartame è controindicato nei soggetti affetti da fenilchetonuria. Sarebbero, perciò, auspicabili una serie di modifiche alla normativa attualmente vigente, come, ad esempio, restringere il range di variabilità ammesso per i criteri di bioequivalenza o, in alternativa, obbligare le aziende produttrici di farmaci generici a pubblicare i dati di bioequivalenza del loro prodotto rispetto allo standard di riferimento. Questa norma consentirebbe al medico di scegliere più razionalmente, obbligando le aziende produttrici a migliorare al massimo la qualità del loro prodotto. Sarebbe utile regolamentare anche la tipologia degli eccipienti, stabilendo, ad esempio, che tutte le aziende che producono generici con eccipienti diversi dall'originale segnalino, esplicitamente e in modo ben leggibile anche al profano, queste loro differenze in modo che il paziente che deve assumerli ne tenga debito conto. In mancanza di accorgimenti del genere, è comprensibile l'atteggiamento di diffidenza che molti medici hanno ancora verso i farmaci generici e verso la possibilità di sostituzione senza prescrizione.

Nomenclatura dei farmaci equivalenti o generici

La storia dei farmaci generici in Europa e in Italia comincia nel 1965, con la direttiva CEE n. 65/65 sui medicinali, che all'art. 8, comma 3, conteneva una norma che avrebbe dovuto facilitare l'ingresso dei "farmaci copia" anche in Italia. Farmaci generici erano considerati, fino all'entrata in vigore del D.L. 178/91, i Galenici officinali (Elenco A del Formulario Nazionale della Farmacopea Ufficiale). Con l'entrata in vigore del decreto entra in gioco una nuova definizione: farmaci preconfezionati prodotti industrialmente. Un significativo passo in avanti si ha con l'art. 130, comma 3 della L. 28.12.1995, n. 549, che introduce il farmaco generico: *"Farmaco il cui brevetto è scaduto, la cui formulazione non è quindi più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio seguita dal nome del titolare del-*

la AIC": Un concetto in breve tempo ampliato fino alla definizione data dal D.L. 323 del 20/6/1996 (convertito in Legge 425/96): "*Medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche*". Lo stesso decreto sancisce anche le norme riguardanti l'immissione in commercio e la documentazione necessaria al Ministero della Salute.

Il termine "generico" è stato ridefinito "*medicinale equivalente*" dalla Legge 149 del 26 luglio 2005. Inoltre, nello spirito del **codice comunitario concernente i medicinali per uso umano**, con il Dlgs 24 aprile 2006, n. 219 le "specialità medicinali" sono state ridefinite medicinali, con lo scopo di evitare l'attribuzione di caratteristiche particolari al termine "*specialità*". Tali specialità devono avere un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto a quello del prodotto innovatore o *brand* (con nome di fantasia). L'attuale normativa italiana incentiva la scambiabilità tra il prodotto *brand* e l'equivalente, in quanto dopo la scadenza della copertura brevettuale rimborsa al farmacista il prezzo dell'equivalente di riferimento piuttosto che quello del prodotto innovatore, *brand*. A meno che il medico esprima chiaramente in ricetta la non sostituibilità con l'equivalente; nel qual caso, il fruitore dovrà farsi carico della parte eccedente rispetto a quanto rimborsato dal SSN.

I medicinali equivalenti non hanno necessariamente la medesima composizione in eccipienti, non sono necessariamente formulati con l'identica tecnologia farmaceutica, ma solo con una tecnologia equivalente e sono prodotti da impianti differenti e commercializzati da ditte differenti, sebbene possano essere a volte collegate all'azienda proprietaria del brand.

Differenza tra farmaco originator, farmaco equivalente con nome di fantasia, farmaco equivalente con nome di molecola

La legge definisce i farmaci generici od equivalenti nel modo seguente:

“Sono considerati generici o equivalenti tutti i medicinali a base dello stesso principio attivo, con uguale via di somministrazione, forma farmaceutica e dosaggio unitario, caratterizzati dal nome della molecola (i cosiddetti “equivalenti”) oppure con nome di fantasia (equivalenti branded)”.

I generici derivano, quindi, da farmaci che sono stati immessi in commercio sotto copertura brevettuale, denominati farmaci branded o farmaci originator.

Si definisce pertanto **farmaco originator** quel principio attivo commercializzato con nome di fantasia che è ancora e comunque coperto da brevetto e prodotto da una sola azienda farmaceutica ovvero da aziende farmaceutiche licenziatricie (co-marketing).

Viene poi considerata la categoria dei **farmaci equivalenti con nome di fantasia**, che rispondono ai requisiti di legge dei generici pur conservando un nome che non ne indica il principio attivo in modo diretto e chiaro.

Infine, una terza categoria è rappresentata dai farmaci **equivalenti con nome di molecola** che indicano direttamente ed in maniera inequivocabile sia il contenuto in termini di principio attivo e dose sia il fatto che si tratti di farmaci generici (medicinale *unbrand*, comprendente anche perfusionali, galenici ad uso ospedaliero, etc). Altre differenze risiedono nel fatto che i farmaci equivalenti con nomi di fantasia vengono alcune volte prescritti nella convinzione che si tratti di farmaci originator, quando, invece, sono in realtà generici ed hanno quindi subito un processo regolatorio differente da quello degli originator. Le differenze tra le ultime due categorie e la prima (quella dei farmaci originator) risiede nel fatto che questi ultimi vengono commercializzati in regime di copertura brevettuale e dopo un lungo e complesso iter, mentre gli altri derivano entrambi dal processo di genericazione, consentito solo dopo la scadenza del brevetto del farmaco originator.

Conclusioni

A partire dall'anno 2011, per l'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale dei medicinali equivalenti di classe A ai fini della rimborsabilità, l'AIFA, sulla base di una ricognizione dei prezzi vigenti nei paesi dell'Unione Europea, ha fissato un prezzo massimo di rimborso per confezione, a parità di principio attivo, di dosaggio, di forma farmaceutica, di modalità di rilascio e di unità posologiche. La dispensazione, di medicinali aventi le medesime caratteristiche e prezzo di vendita al pubblico più alto di quello di rimborso è possibile previa corresponsione da parte dell'assistito della differenza tra il prezzo di vendita e quello di rimborso. *(D.L. n. 78 del 31.05.2010 in Suppl. Ord. n. 114/L, G.U. n. 125 del 31.05.2010, come convertito dalla L. n. 122 del 30.07.2010).*

Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, è tenuto a fornire al cliente il farmaco prescritto, ove questo abbia il prezzo più basso (in assoluto o alla pari di altri farmaci) fra i farmaci equivalenti, mentre se il prezzo del farmaco prescritto è superiore a quello di altri equivalenti, il farmacista è tenuto a fornire al cliente il farmaco equivalente (con denominazione di fantasia o con denominazione generica) avente il prezzo più basso fra tutti, fatta salva la diversa volontà del cliente. La finalità del prodotto equivalente è quella di ridurre o contenere il prezzo dei medicinali il cui brevetto è scaduto, facendo risparmiare il SSN ed i cittadini e, al tempo stesso, mantenendo un equivalente livello di benefici terapeutici e rischi. L'estensione della brevettabilità ai prodotti farmaceutici si è avuta in Italia dopo una sentenza della Corte Costituzionale del 1978, seguita dalla ratifica della Convenzione di Monaco istitutiva del Brevetto Europeo e dalla emanazione del DPR 338/1979 che adeguava la normativa nazionale. Solo in assenza dell'indicazione "non-sostituibile" sulla ricetta, il farmacista, dopo aver informato l'assistito, potrà consegnare allo stesso il medicinale avente il prezzo più basso, sempre che quest'ultimo sia disponibile nel normale ciclo distributivo regionale ed in riferimento a quanto verrà previsto nelle direttive regionali. Qualora il medico appon-

ga sulla ricetta l'indicazione "non-sostituibile" o comunque l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del medicinale prescritto dal medico è a carico dell'assistito.

Se il Medico omette, nella sua prescrizione, di specificare il titolare della AIC, il farmacista può consegnare qualsiasi generico corrispondente - per composizione - a quanto prescritto o richiesto.

Bisognerebbe che la normativa stabilisse, in maniera chiara e trasparente, a quali requisiti deve rispondere un generico perché venga immesso in commercio. Uno di questi può riguardare, vista la pressoché totale mancanza di sperimentazione clinica, l'obbligo di effettuare studi di farmacovigilanza tesi a dimostrare l'equivalenza per la forma generica di un farmaco anche del rapporto rischio-beneficio (le bioequivalenze sono condotte su volontari sani e non su pazienti; la numerosità è molto limitata). Un secondo requisito da verificare riguarda i siti di produzione, che in qualche caso non rispondono alla normativa e che comunque sono difficilmente ispezionabili, a causa della distanza geografica rispetto al nostro Paese o all'EU.

In conclusione, certamente l'uso dei farmaci bioequivalenti può rappresentare un valore aggiunto, in particolar modo in termini di economia della spesa sanitaria. Certamente, però, è necessario che essi vengano inquadrati dal SSN nella giusta prospettiva, soprattutto quando essi sono indicati per il trattamento di patologie di elevata gravità (aritmie, rigetto ai trapianti, convulsioni, etc.), in cui è necessaria in modo assoluto una stabilità del regime terapeutico (derivante peraltro da una riproducibile biodisponibilità) che rischia di essere alterata a causa della ammissibile variabilità del + 20%. Anche tale problema è superabile attraverso, ad esempio, linee guida che sconsiglino lo switch terapeutico da un farmaco originator ad un generico o anche da un generico ad un altro e che raccomandino invece la possibilità di istituire un regime terapeutico ex novo utilizzando il generico.

Con la collaborazione di **Giuseppe Guastella e Maria Pisano** - Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università di Catania - Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica - PID di Tossicologia Clinica, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

INDICE

IMPATTO ECONOMICO DELLA MANCATA ADERENZA ALLE TERAPIE CRONICHE

- Aspetti farmacoeconomici
- La spesa sanitaria in Italia
- I costi dell'ipertensione non controllata
- Cause del mancato controllo pressorio
- I costi economici della non-aderenza/persistenza
- Il ruolo dei farmaci generici
- Il problema delle indicazioni in scheda tecnica
- Efficacia terapeutica degli antipertensivi generici
- Problematiche del passaggio dal branded al generico
- Il problema di aderenza e persistenza
- Conclusioni



“FARMACI BRANDED E FARMACI EQUIVALENTI:
RIFLESSIONE DOPO UN DECENNIO DI USO.”

IMPATTO ECONOMICO DELLA MANCATA ADERENZA ALLE TERAPIE CRONICHE

Prof. Francesco Vittorio Costa - Università degli Studi di Bologna

Aspetti farmacoeconomici

I sistemi sanitari si trovano oggi a dover fronteggiare una situazione in cui, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della continua crescita dei costi dei nuovi farmaci e delle nuove tecnologie, l'aumento delle spese non è bilanciato da un'adeguata crescita delle risorse.

Da tempo si va affermando che la Sanità in Italia costa troppo e che l'incremento della spesa è fuori controllo. Questo è vero solo in alcune regioni d'Italia, ma i dati nazionali sono molto diversi.

La spesa sanitaria in Italia

La spesa sanitaria pubblica in Italia costituisce il 7.4% del PIL, contro l'8.3% della media UE e la spesa pubblica pro-capite (corretta per il potere d'acquisto) è di 2.443 euro/anno per persona, contro i 2.881 della media UE (1). Se poi si osserva l'incremento della spesa sanitaria rilevato nel decennio 1998-2008, l'Italia, col suo +1.8%, è ultima nella UE (incremento medio UE +4%).

Quanto alla spesa farmaceutica, che in Italia è inferiore alla media UE di circa il 30%, l'incremento nel decennio è stato pari allo 0.2% rispetto al + 4.7% dell'UE⁽¹⁾.

Non siamo, quindi, di fronte a una spesa eccessiva, semmai bisogna razionalizzarla con una scelta oculata dell'allocazione delle risorse. Da questo punto è auspicabile che le scelte vengano fatte basandosi sui metodi scientifici della farmacoecologia e non semplicemente su criteri "di cassa".

La farmacoecologia, infatti, si pone come strumento per fornire parametri utili a scelte che tengano conto non solo dei costi, ma anche dei benefici delle varie alternative terapeutiche.

Essa può essere definita come la disciplina che identifica, misura e confronta i costi (tutte le risorse impiegate) ed i risultati ottenuti con la terapia (esiti).

Nel tentativo di ridurre la spesa, chi è responsabile della gestione delle risorse sanitarie, tende ad incoraggiare la sostituzione dei farmaci di marca (branded) con le meno costose versioni generiche o bioequivalenti. Tuttavia, chi conosce i principi della economia sanitaria sa che il prezzo d'acquisto è solo una delle variabili che compongono il costo di una terapia (*Tabella 1*) e, comunque, la spesa sanitaria a carico dello Stato non viene influenzata sia che il medico prescriva un farmaco di marca a brevetto scaduto sia che prescriva il farmaco equivalente corrispondente, dato che la quota rimborsata dal SSN corrisponde al prezzo del generico dal prezzo più basso.

Prezzo d'acquisto dei farmaci	Tempo perso dai pazienti
Visite mediche	Aderenza- Persistenza
Esami di laboratorio	Reazioni avverse
Capacità Prevenzione complicanze	Qualità di vita
Ricoveri ospedalieri	

Tabella 1: Parametri da considerare nel valutare il costo complessivo di una terapia

Il vero problema consiste nel fatto che la sostituzione con un generico (spesso attuata dal farmacista) dovrebbe essere effettuata solo dopo la dimostrazione inequivocabile che la formulazione generica è identica alla controparte di marca, non solo nei suoi principi attivi e nella via di somministrazione, ma anche nell'efficacia

e nella tollerabilità. Infatti, se un trattamento dal prezzo più basso risulta peggio tollerato o meno efficace o si associa a livelli inferiori di aderenza-persistenza, i costi sanitari globali, invece di ridursi, potrebbero crescere in maniera sostanziale. In ogni caso, anche se ogni risparmio è da considerare utile a patto che non riduca la qualità e l'efficacia degli interventi sanitari, l'analisi della spesa sanitaria in Italia mostra che la quota relativa ai farmaci rappresenta meno del 10% della spesa totale (Tabella 2).

	Personale e servizi	Beni gen. conv.	Medicina gen. conv.	Farmac. conv.	Osp. accred	Spec. conv. e accred.	Altra ass. conv. e accred.	Totale
Totale	32,8%	30,5%	5,9%	9,8%	8,1%	3,9%	9,1%	100,0%
Nord	32,6%	30,8%	5,4%	8,6%	8,6%	3,4%	10,7%	100,0%
Centro	32,2%	33,5%	5,5%	9,8%	7,9%	3,2%	7,9%	100,0%
Sud e Isole	33,7%	28,1%	6,7%	11,6%	7,5%	5,0%	7,5%	100,0%

Tabella 2: Incidenza delle voci di spesa sanitaria nei SSR per la gestione corrente regionale, secondo la classificazione economica (da 1)

Le principali voci di spesa, che da sole giustificano circa il 63% del totale, sono infatti quelle relative al personale (32.8%) ed a beni e servizi (30.5%). Su queste, se si vuole realmente contenere la spesa, occorrerebbe intervenire. Infatti, anche riducendo la spesa farmaceutica del 10%, il risparmio globale sarebbe inferiore all'1%. Inoltre, come vedremo, la strategia migliore per ridurre i costi, è quella di trattare i pazienti nel miglior modo possibile, prevenendo così gli eventi. Quindi, semmai, aumentare l'impiego dei farmaci.

Patologie croniche come l'ipertensione sono, da questo punto di vista, esemplari. In questa patologia, infatti, i vantaggi clinici di un trattamento efficace sono incontrovertibili ed i costi della terapia sono ampiamente compensati dai vantaggi ottenibili mediante la prevenzione degli eventi. I dati della letteratura mostrano che, nell'ambito delle malattie cardiovascolari, i farmaci rappresentano mediamente solo il 24 % della spesa.⁽²⁾ (Figura 1)

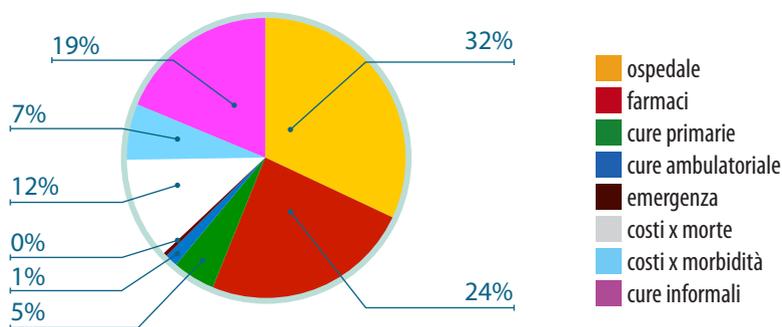


Figura 1: Distribuzione percentuale delle varie voci di costo relative alle malattie cardiovascolari in Italia. Si noti come le spese relative all'ospedale costituiscono da sole un terzo del totale, mentre circa il 40% dipende da costi indiretti (perdita di produttività per morte e malattia e cure informali) *(Modificato da 2)*

Se poi si analizzano le singole componenti di costo della malattia coronarica e degli eventi cerebrovascolari, che sono le complicanze più frequenti dell'ipertensione non controllata, si rileva che la spesa per farmaci è pari al 24% nel caso delle coronaropatie ed al 4% nel caso delle cerebrovasculopatie.

Il vero risparmio è, quindi, ottenibile curando al meglio i pazienti, prevenendo così le complicanze (eventi) che portano al ricovero in ospedale e spesso danno luogo ad invalidità residua con aumento dei costi indiretti. Lo studio HOT⁽³⁾ ha effettuato un'analisi economica dei vantaggi ottenibili col trattamento dell'ipertensione e ha dimostrato che, se in Italia tutti gli ipertesi raggiungessero con la terapia i goal terapeutici, si avrebbe una riduzione degli infarti da 99.000 a 4.000, degli episodi di scompenso cardiaco da 183.000 a 28.000 e degli ictus da 216.000 a 32.000. Tutto ciò, come mostrato nella *Figura 2*, comporterebbe una sostanziale riduzione dei costi (calcolati nel 2001) da poco più di due miliardi a 263 milioni di Euro.

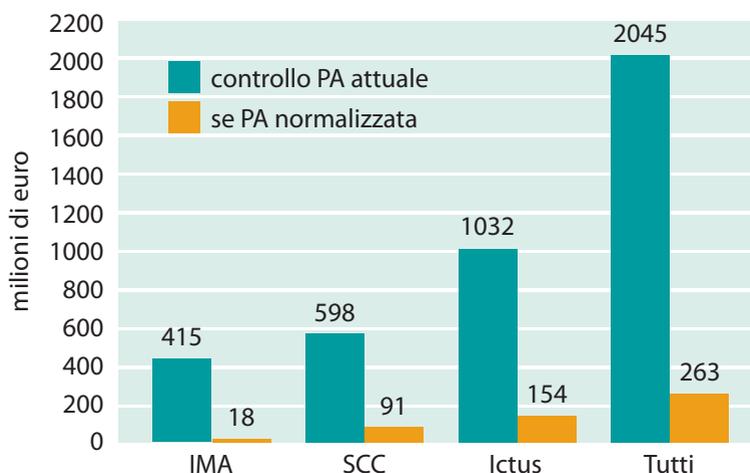


Figura 2: Costi degli eventi cardiovascolari dei pazienti ipertesi italiani nella situazione di controllo pressorio attuale e ipotizzando il raggiungimento della normotensione (da 4)

I costi dell'ipertensione non controllata

L'ipertensione non trattata o trattata in maniera inadeguata si associa ad un'elevata frequenza di eventi cardiovascolari molto costosi, anche dal punto di vista economico. È stato calcolato, infatti, che il costo "a vita" di una patologia coronarica nelle donne supera il milione di dollari per ciascuna paziente⁽³⁾. I pazienti che sviluppano fibrillazione atriale hanno un costo doppio rispetto ai soggetti non fibrillanti⁽⁵⁾, mentre i pazienti colpiti da ictus causano negli USA una spesa "a vita" (calcolata nel 1990) di oltre 40 miliardi di dollari, di cui il 45% riferibile alla fase acuta^(6,7). Quanto allo scompenso cardiaco, in Italia assorbe da solo circa l'1.2% delle risorse sanitarie ed i costi del ricovero assorbono circa l'80% della spesa totale⁽⁸⁾.

Purtroppo, ancora oggi meno del 25% dei pazienti ipertesi viene trattato in maniera efficace⁽⁹⁾ e le ragioni di ciò sono note ma di difficile soluzione.

Cause del mancato controllo pressorio

Le cause principali del mancato controllo pressorio sono riconducibili ad alcuni punti fondamentali:

- sottovalutazione del rischio (da parte dei pazienti ma anche dei medici);
- scarsa aggressività terapeutica (utilizzo di dosaggi o farmaci inadeguati);
- inerzia terapeutica (mancato aggiustamento della terapia nei soggetti non controllati);
- scarsa aderenza-persistenza al trattamento.

Il problema dell'aderenza al trattamento (assunzione corretta da parte del paziente di tutte le dosi nei modi e nei tempi prescritti) e della persistenza (continuazione ininterrotta del trattamento nel tempo) sono particolarmente rilevanti, in quanto vari studi hanno mostrato che meno della metà dei pazienti ipertesi esegue correttamente la terapia e ancora meno sono i pazienti che la continuano regolarmente nel tempo. Si è persino rilevato che un terzo circa dei pazienti che iniziano la terapia, la sospende dopo la prima prescrizione ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Ciò comporta un cattivo controllo dell'ipertensione ed un conseguente aumento dei costi legato, da un lato, allo spreco delle risorse impiegate, e dall'altro, alla mancata protezione nei riguardi degli eventi cardiovascolari.

Sono stati valutati diversi metodi per aumentare l'aderenza al trattamento ed alcuni sono stati individuati come efficaci. Sicuramente l'automisurazione domiciliare della pressione migliora i livelli di aderenza, così come la messa in atto di sistemi che ricordino ai pazienti di assumere i farmaci (diari, allarmi sonori, SMS). Fondamentale è soprattutto un buon rapporto medico-paziente, basato sulla fiducia reciproca che è ottenibile solo quando il paziente è chiaramente informato su scopi, metodi, possibili problematiche della terapia ed eventuali rimedi.

Infine, un ruolo importantissimo è giocato dalla scelta del farmaco da impiegare. Le ragioni per cui i pazienti non assumono la terapia sono soprattutto legate a due fattori: l'efficacia e la tollerabilità. Se un farmaco non ottiene i risultati sperati

o causa al paziente reazioni avverse, verrà senz'altro interrotto.

Tutti i dati della letteratura evidenziano come i sartani sono i farmaci che garantiscono i livelli maggiori di aderenza e persistenza ⁽¹³⁾. La spiegazione risiede nel fatto che sono farmaci efficaci almeno come le altre famiglie, ma garantiscono una tollerabilità superiore, analoga a quella del placebo.

Lo studio PAPEETE, effettuato a Pavia ⁽¹⁵⁾ su oltre 60.000 ipertesi trattati per la prima volta, ha dimostrato che le probabilità di non-persistenza al trattamento sono minime con i sartani (*Figura 3*), mentre con gli ACE inibitori le probabilità d'interruzione sono doppie e addirittura triple con la combinazione preconstituita ACEI+diuretico. La performance peggiore si osserva in caso di prescrizione come primo trattamento di un diuretico tiazidico. In questo caso le probabilità d'interruzione entro 12 mesi dall'inizio del trattamento sono 9,7 volte superiori rispetto al sartano.

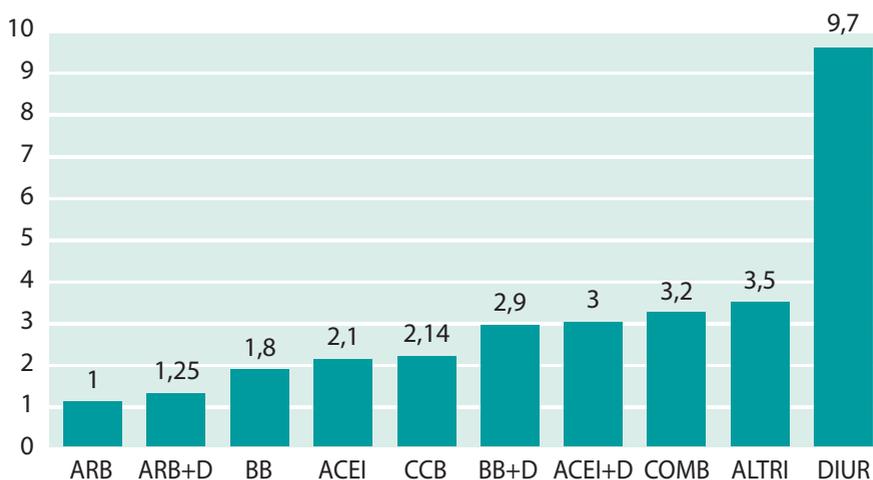


Figura 3: Rischio di non-persistenza al trattamento antipertensivo in 63.583 ipertesi avviati per la prima volta alla terapia. Considerando come riferimento i sartani che garantiscono i migliori livelli di persistenza, le probabilità di interruzione del trattamento crescono moderatamente con la combinazione preconstituita sartano+tiazidico, mentre raddoppiano con gli ACE inibitori e sono di quasi dieci volte superiori se si prescrive un diuretico tiazidico (ARB=sartani; ARB+D= sartani + diuretico tiazidico; BB= Beta bloccanti; ACEI= ACE inibitori) CCB=Calcio antagonisti, COMB=associazioni estemporanee; DIUR= diuretici tiazidici) (*da 15*)

Tuttavia, anche all'interno della famiglia dei sartani i livelli di persistenza differiscono da molecola a molecola. Infatti, lo studio PAPEETE ⁽¹⁵⁾, ha evidenziato come, rispetto al capostipite Losartan, solo Valsartan e Telmisartan si associano a maggiori livelli di persistenza (Figura 4).

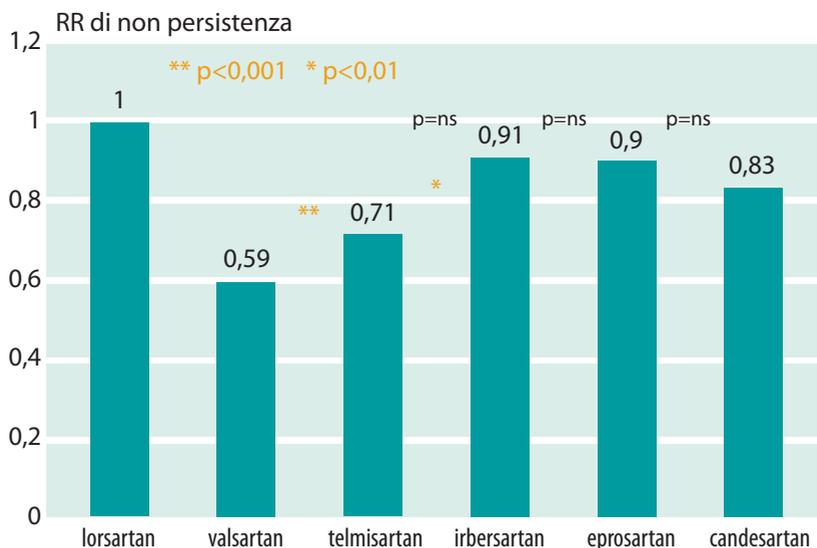


Figura 4: Rischio relativo di non persistenza dopo un anno di trattamento con vari sartani (in monoterapia o in combinazione precostituita con diuretico). Rispetto a losartan, che è il sartano con i livelli più bassi di persistenza, il rischio di non persistenza si riduce significativamente solo con Valsartan (-41%) e con Telmisartan (-29%), ma non con gli altri sartani (modificato da 15).

I costi economici della non-aderenza/persistenza

La non-persistenza genera sprechi enormi in quanto consuma risorse economiche senza fornire i vantaggi ottenibili con un trattamento condotto in maniera rigorosa. Nella sola ASL di Pavia sono stati spesi, sei milioni e mezzo di Euro per pazienti che non hanno continuato la terapia ⁽¹⁵⁾. È un immenso sperpero di risorse.

se, che potrebbe in gran parte essere evitato utilizzando maggiormente terapie che garantiscono livelli più elevati di aderenza, contribuendo così a ridurre la spesa. Infatti, come mostrato nella *Figura 5*, esiste un relazione inversa tra livelli di aderenza al trattamento e rischio di ospedalizzazione ⁽¹⁶⁾.

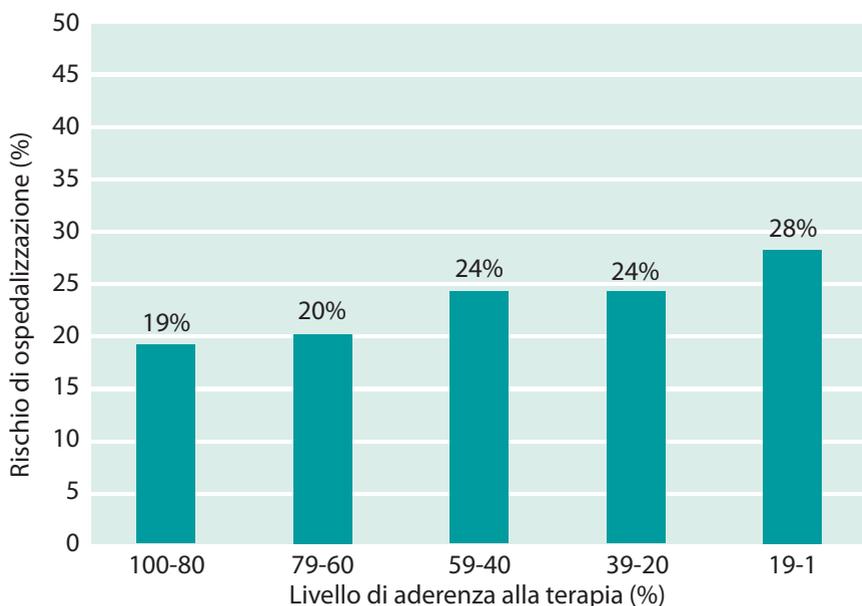


Figura 5: Livello di aderenza alla terapia e rischio di ospedalizzazione (da 16).

Lo stesso studio ha evidenziato che gli ipertesi con elevata aderenza (80-100%), rispetto a soggetti con aderenza più bassa (20-39%), anche se spendono di più per i farmaci, hanno un costo totale inferiore (4871 vs. 6062 dollari). Ciò dipende naturalmente dalla maggior morbilità dei soggetti meno aderenti.

Il ruolo dei farmaci generici

La scadenza dei brevetti ha consentito di sviluppare e produrre “copie” che vengono commercializzate a prezzi più bassi rispetto agli originali (branded), contribuendo così al controllo della spesa. Tuttavia, rispetto ai generici, sono emersi aspetti, talora giustificati, talaltra meno, che hanno sollevato perplessità relativamente al loro impiego.

Oltre alla problematica relativa agli ampi margini consentiti nella biodisponibilità (da -20% a +25%) ed alla possibile non-equivalenza tra generico e generico ⁽¹⁷⁾, una delle problematiche più discusse si basa sul fatto che i generici, rispetto al prodotto branded, possono differire per altre caratteristiche, come ad esempio:

- la forma;
- la configurazione delle scanalature (nel caso di una compressa);
- meccanismi di rilascio;
- confezionamento;
- eccipienti (inclusi coloranti, aromi e conservanti);
- tempi di scadenza ed entro certi limiti anche di etichettatura.

Tutto ciò può influire su tollerabilità, efficacia e sull’aderenza al trattamento.

Il problema delle indicazioni in scheda tecnica

Si tratta di una problematica spesso ignorata, ma alcuni generici non presentano in scheda tecnica tutte le indicazioni presenti nel branded. Ciò avviene per avere registrazioni più rapide e meno costose.

Esistono numerosi esempi in questo campo ed emblematico è il caso del ramipril, che nella sua forma branded ha indicazioni quali lo scompenso cardiaco, il post-infarto, la nefroprotezione nei diabetici, i pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Queste indicazioni, invece, non sono presenti nella scheda tecnica della maggioranza dei ramipril generici in cui la sola indicazione è l’ipertensione arteriosa. Altri

esempi sono l'atenololo, che nelle forme generiche può non indicare la terapia precoce nel post-infarto, o il clopidogrel in cui, nelle forme generiche, non compare l'indicazione della sindrome coronarica acuta con o senza sopralivellamento del tratto ST. Ci si può trovare così in una situazione in cui al paziente viene consegnato dal farmacista un generico che non ha le indicazioni cliniche specifiche per il suo caso. Di fatto si configura una prescrizione "off-label" che, in caso di contestazione legale, solleverebbe numerose problematiche.

Efficacia terapeutica degli antipertensivi generici

Oggi disponiamo della versione genericata di tutte le famiglie di antipertensivi. I dati relativi alla loro efficacia terapeutica sono però molto scarsi.

Una metanalisi ⁽¹⁸⁾, che viene spesso citata per riaffermare l'equivalenza terapeutica di generici e branded, ha preso in esame gli studi di confronto dell'efficacia clinica di varie famiglie di farmaci cardiovascolari e ha concluso che non esistono differenze significative tra branded e generici.

Il dato sembrerebbe rassicurante, ma ad un esame attento, suscita molti dubbi. Le ragioni fondamentali della scarsa attendibilità della metanalisi sono legate al fatto che i campioni di soggetti arruolati sono di solito di piccolissime dimensioni. A ciò si associa una grande variabilità di risposta. Chi ha anche solo conoscenze minime dei principi della statistica, sa che una differenza significativa non potrà mai essere ottenuta in presenza di un campione piccolo con ampia deviazione standard.

Ma scendendo nei dettagli degli studi inseriti nella metanalisi, per quanto riguarda gli ACE inibitori viene riportato un solo studio, eseguito su volontari sani (23 soggetti), in cui non si rilevano differenze nella pressione arteriosa (sono soggetti normotesi).

Nel caso degli alfa-bloccanti c'è un solo studio in letteratura, eseguito però non in ipertesi, bensì per testare gli effetti sullo svuotamento vescicale in pazienti con ipertrofia prostatica.

Nel caso dei diuretici si ritrovano 11 studi, tutti eseguiti su piccoli gruppi di soggetti ^(da 5 a 30), di cui ben 7 su volontari sani. Di questi, 10 sono stati eseguiti con

furosemide (diuretico che non si usa nell'ipertensione).

Sette studi (di cui 5 su volontari sani) hanno valutato i Ca⁺⁺ antagonisti (3 con amlodipina, 3 con verapamil ed 1 con diltiazem). La numerosità del campione variava da 8 a 189 soggetti. Nell'insieme, nessuna differenza è stata rilevata tra generico e branded.

Gli studi sui beta-bloccanti sono 9, i soggetti studiati da 12 a 52. Sono riportati anche i dati di due studi retrospettivi con buona numerosità del campione. Non si sono rilevate differenze tra i due trattamenti. Non esistono al momento studi di confronto con losartan generico, mentre per valsartan esiste un solo studio pubblicato in lingua russa.

Problematiche del passaggio dal branded al generico

In Italia la sostituzione dal branded al generico, in assenza dell'indicazione "non sostituibile" posta dal medico prescrittore, può essere effettuata dal farmacista.

Tale pratica, per i rischi che può comportare, è stata fortemente criticata da diverse associazioni scientifiche ^(19,20).

Di fatto la sostituzione dovrebbe essere fatta solo se le indicazioni in scheda tecnica sono le medesime e dopo la dimostrazione inequivocabile che la formulazione generica è identica nei suoi principi attivi, negli eccipienti, nella via di somministrazione e nell'efficacia, alla controparte di marca.

Purtroppo i dati sull'efficacia, non richiesti dalla legislazione vigente, sono molto scarsi o assenti, mentre abbondano le segnalazioni e gli studi che mostrano la non equivalenza terapeutica. La sostituzione viene incentivata ed effettuata esclusivamente per ragioni economiche, ma non ci sono dati famacoeconomici che dimostrino che è sempre economicamente conveniente praticare la sostituzione (switching) branded-generico ⁽²¹⁾.

Inoltre, lo switching, per sé, comporta dei costi (visite mediche, necessità d'istruzioni, spreco dei medicinali rimasti, tempo perso, possibili ricoveri e ammissioni al pronto soccorso etc.), che quasi mai vengono incluse nelle analisi dei risparmi

possibili con la procedura dello switching. Le analisi costo-efficacia relative alle procedure di switching, infatti, tengono conto esclusivamente del prezzo dei farmaci e non delle altre variabili che contribuiscono a generare i costi complessivi della terapia (in particolare tollerabilità ed aderenza).

La domanda principale da porsi è: con lo switching efficacia e sicurezza sono garantiti?

Purtroppo al momento non abbiamo evidenze scientifiche (né a favore né contro) relative a questi aspetti.

Un'analisi dettagliata della situazione attuale ⁽²¹⁾ ha messo in evidenza alcune situazioni dubbie che devono ispirare cautela nella sostituzione di farmaci nei soggetti già in trattamento, soprattutto se ben controllati. Uno studio ha dimostrato che nei pazienti anziani, quando si passa ad un sistema in cui si rimborsano solo i generici ⁽²²⁾, si è avuta una riduzione dell'uso di farmaci, soprattutto antipertensivi e statine, molti più pazienti hanno interrotto la terapia ^(15 vs. 8), hanno utilizzato dosi inferiori alle prescritte ^(15 vs.9) o non hanno neppure iniziato la terapia consigliata ^(10 vs.5).

Occorre, inoltre, tener conto dei possibili rischi della sostituzione non solo tra classi di farmaci, ma anche entro classi di farmaci ⁽²¹⁾, come nel caso dei sartani (*Tabella 3*), che sono la famiglia di antipertensivi su cui si concentrano maggiormente le manovre di contenimento della spesa e in cui le incertezze sulla reale equivalenza sono ancora molte.

Infatti, a parte il meccanismo, la struttura chimica e le controindicazioni che sono equivalenti, per tutti gli altri parametri l'equivalenza non è nota o è probabilmente diversa.

Anche all'interno della stessa classe di farmaci, infatti, le varie molecole possono avere indicazioni diverse, diversa tollerabilità e diverso impatto sugli eventi ⁽²³⁾.

Mancando quasi del tutto dati comparativi sull'efficacia antipertensiva, è ovvio che non abbiamo (e mai avremo probabilmente) informazioni sulla prevenzione degli eventi ottenibile con i generici, ma il dato esiste per le statine. Infatti, è stato osservato che il passaggio dall'atorvastatina branded alla sinvastatina generica ha comportato un significativo aumento di eventi e di morti cardiovascolari ⁽²⁴⁾.

Aspetto dell'ARB branded	ARB Generico*	Tutti gli altri ARB
Meccanismo d'azione principale	=	=
Struttura del farmaco	=	§
Eccipienti e leganti	§	§
Aspetto	§	§
Farmacocinetica		
Nei soggetti sani	=	NR
Nei pazienti	?	NR
In popolazioni particolari	?	NR
Evidenze di efficacia simile		
Outcome primario (marker surrogati)	?	?
Esiti cardiovascolari clinici	?	§
Stesse indicazioni cliniche	?	§
Effetti pleiotropici	?	§
Sicurezza		
Eventi avversi	?	§
Interazioni farmaco-farmaco	?	§
Controindicazioni e avvertenze	=	§
Aderenza e persistenza	§	§

Tabella 3: Similitudini e possibili differenze tra un sartano (ARB) branded e le potenziali alternative generiche. (= equivalente; ? dato sconosciuto, § non equivalente) (modificato da 21)

In particolare, +30 % di mortalità o eventi CV maggiori ($p < 0.03$), +49% di eventi cardiovascolari maggiori ($p < 0.008$) e +214% ictus ($p < 0.009$).

Il problema di aderenza e persistenza

Lo switching può influire sull'aderenza con diversi meccanismi a partire dal diverso aspetto della confezione e delle compresse che, specie nei soggetti anziani, possono generare confusione. Molti pazienti poi hanno un atteggiamento negativo nei riguardi dei generici e spesso il passaggio al generico viene rifiutato anche se ciò comporta per i pazienti costi accessori^(25,26).

Nei pazienti che avevano effettuato lo switching da branded a generico, il 40%

afferitava che il trattamento era meno efficace, il 30% che aveva accusato più reazioni avverse ed il 47% si dichiarava scontento della sostituzione ⁽²⁶⁾.

È stato suggerito che le preoccupazioni dei pazienti possono di per sé indurre un effetto nocebo portando a esiti negativi.

Tuttavia, molti ricercatori hanno riferito un incremento di reazioni avverse o di esperienze negative dopo lo switching ⁽²⁷⁻²⁹⁾. È stato riportato da uno studio che la sostituzione per se non riduce l'aderenza ⁽³⁰⁾, tuttavia molti altri hanno evidenziato una riduzione di aderenza e persistenza dopo lo switching ⁽³¹⁻³⁵⁾.

Si è rilevato che nei pazienti assistiti dal programma Medicaid ⁽³⁵⁾, quando si è introdotta una lista dei farmaci preferibili (PDL), il passaggio a questi farmaci (rimborsati integralmente) ha prodotto effetti negativi sulla aderenza. In particolare (Figura 6) è aumentata la percentuale di pazienti che avevano una copertura terapeutica inferiore al 50% dei giorni, si è ridotta (in maniera non significativa) la percentuale di giorni coperti dalla terapia e, soprattutto, è aumentato il passaggio ai farmaci non compresi nella lista dei rimborsati. Uno studio recente ⁽³⁶⁾ ha valutato

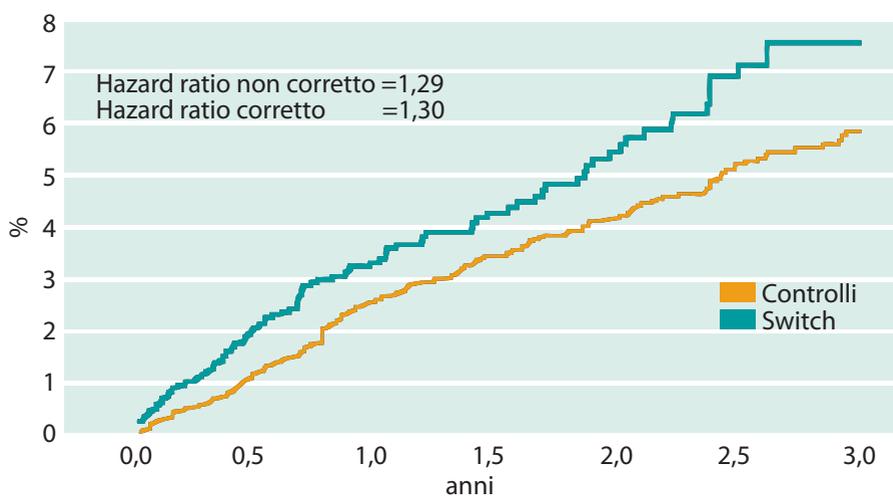


Figura 6: Incidenza cumulativa nel tempo di morte o primo evento cardiovascolare (IMA, ictus o rivascolarizzazione coronarica), nei pazienti che hanno mantenuto la terapia con atorvastatina branded (controlli) e in quelli che sono stati passati al generico (switch) (da 24)

gli effetti dello switching da valsartan branded a sartani generici . Nei pazienti che hanno effettuato lo switching il rischio di interruzione della terapia aumentava dell'8% ed i costi medici totali crescevano di 748 dollari per paziente rispetto a chi manteneva il branded (figura 7).

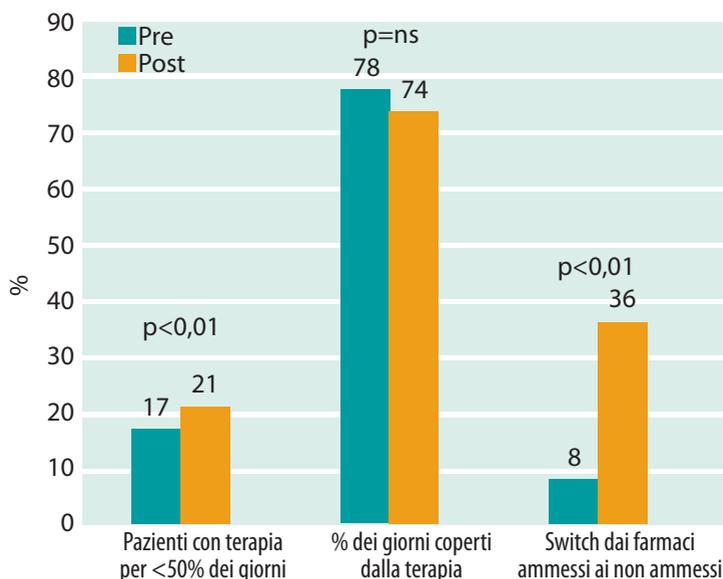


Figura 7

È chiaro che migliorare informazione e comunicazione con i pazienti è essenziale per migliorare le probabilità che lo switching abbia successo dato che una buona informazione è il primo requisito per una buona aderenza. Ma è almeno altrettanto importante che il passaggio al generico non riduca la tollerabilità e, soprattutto, l'efficacia del trattamento.

Questo aspetto è particolarmente rilevante per le terapie cardiovascolari (antiipertensivi, statine), che richiedono tempi medio-lunghi per evidenziare le loro capacità di prevenzione degli eventi. Infatti, piccoli aumenti dei valori pressori o della colesterolemia, potrebbero essere considerate irrilevanti o dipendenti dalla

variabilità spontanea , ma, nel lungo termine potrebbero condizionare una minore efficacia protettiva nei riguardi degli eventi . Negli studi di confronto branded/ generico eseguiti con le statine non si evidenziano differenze statisticamente significative nei valori di colesterolemia (campioni di scarsa numerosità e grande deviazione standard), ma si nota che i valori misurati durante trattamento con branded verso generico, sono sempre più bassi (mediamente dal 2 al 9%) (37-39). Occorre ricordare che il raddoppio della dose di statina consente mediamente di ottenere un'ulteriore riduzione del colesterolo LDL del 6%. Di fatto, passando al generico si corre il rischio che molti pazienti siano trattati con una dose che corrisponde in efficacia alla metà di quella assunta col branded.

Conclusioni

Spesso i decisori di spesa non si basano su corretti criteri di farmaco-economia o di economia sanitaria, ma cercano, agendo sulla spesa farmaceutica, di ottenere risparmi immediati, che, invece, possono produrre nel medio termine un aumento della spesa ed un peggioramento delle condizioni di salute dei pazienti. L'incentivazione all'uso dei generici e le restrizioni all'impiego di alcuni farmaci, sono da interpretare esclusivamente in quest'ottica. I medici, tuttavia, considerano giustamente la salute come bene assoluto e primario e, come tale, non legato a condizionamenti di tipo economico, che, invece, vengono spesso messi in prima linea dai regolatori. Tale principio è stato recentemente ribadito da una sentenza della Corte di Cassazione, che così si è espressa: *“A nessuno è consentito anteporre la logica economica alla logica della tutela della salute, né diramare direttive che, nel rispetto della prima, pongano in secondo piano le esigenze dell' ammalato... Prima di tutto i medici devono rispondere al loro codice deontologico in base al quale hanno il dovere di anteporre la salute del malato a qualsiasi altra diversa esigenza e, pertanto, non sono tenuti al rispetto di quelle direttive laddove esse siano in contrasto con le esigenze di cura del paziente, e non possono andare esenti da colpa ove se ne lascino condizionare, rinunciando al proprio compito e degradando la propria professionalità e la propria missione a livello ragionieristico.”*⁽⁴⁰⁾

INDICE

PROFILI DI RESPONSABILITÀ DEL MEDICO NELLA SOSTITUZIONE DEI FARMACI

- Aspetti giuridici collegati alla sostituibilità dei farmaci
- Take Home Message



“FARMACI BRANDED E FARMACI EQUIVALENTI:
RIFLESSIONE DOPO UN DECENNIO DI USO.”

PROFILI DI RESPONSABILITÀ DEL MEDICO NELLA SOSTITUZIONE DEI FARMACI

Avv. Gianfranco Iadecola - Già Magistrato di Cassazione

Aspetti giuridici collegati alla sostituibilità dei farmaci

1. Il tema in argomento si inserisce nel più ampio capitolo della responsabilità professionale medica, che, come è noto, assai frequentemente è, in questi nostri tempi, all'attenzione dei giudici, sia in sede civile che penale.

Accade infatti, con grande facilità, che il sanitario venga oggi chiamato a rispondere per i danni lamentati dal paziente e da questi ricondotti alla assistenza medica ricevuta, rimanendo esposto alle pretese risarcitorie che vengono avanzate contro di lui e/o a denunce che sollecitano l'intervento -nei suoi confronti- dello stesso giudice penale.

Volendo dare conto, in termini di sintesi, degli orientamenti che si delineano in giurisprudenza in punto di responsabilità sanitaria, può fondatamente affermarsi che si assiste ad un chiara divaricazione di atteggiamento valutativo, più benevolo e condiscendente verso il paziente (e, per converso, pretensivo e rigoroso verso il medico) in ambito civile, più oggettivo ed equilibrato in ambito penale.

In effetti, il paziente, nelle sentenze della giurisprudenza civile, viene considerato il soggetto più debole nel rapporto di cura e, quindi, quello bisognoso di protezione da parte del giudice.

Si dice significativamente, in molte decisioni della Corte di Cassazione civile, che il malato è “più distante dalla prova” rispetto al medico, nel senso che se questi,

attesa la sua conoscenza delle leggi dell'arte, può avere agevolezza nel dimostrare la propria mancanza di colpa o la stessa assenza di nesso causale tra la sua condotta ed il danno patito, per il paziente, invece, è ordinariamente complesso fornire la prova dei presupposti della responsabilità del sanitario, ossia l'esistenza della colpa e della correlazione causale.

La "benevolenza" nei confronti del malato si manifesta soprattutto nella qualificazione del rapporto tra il medesimo ed il sanitario (anche se questi appartenga alla struttura pubblica) come rapporto di tipo contrattuale (il quale insorge -affermano i giudici- per effetto del contatto, definito come "contatto sociale", tra medico e malato).

Tale qualificazione comporta delle importanti implicazioni, sempre vantaggiose per il paziente.

La prima è, senz'altro, la "inversione degli oneri probatori", in forza della quale non è tanto il malato che deve provare la responsabilità del medico (potendosi egli praticamente limitare ad allegare di aver subito un danno per effetto dell'operato del sanitario), ma il medico a doverne dimostrare la insussistenza (sicchè, se questi non riesce a dimostrare di avere rispettato tutte le leggi dell'arte sanitaria ed ogni altra regola di buon comportamento nello svolgimento della propria prestazione, o che non c'è nesso causale tra il male che lamenta il paziente ed il suo intervento, come suol dirsi "perde la causa").

Altra implicazione di vantaggio di tale qualificazione "contrattuale" consiste nel maggior termine di prescrizione di cui può beneficiare il paziente: se il rapporto è di tipo contrattuale, infatti, questi ha dieci anni -e non cinque- di tempo per poter agire nei confronti del medico. Va al riguardo precisato che tale termine viene fatto decorrere -in giurisprudenza- non dal momento della prestazione ricevuta, bensì da quando il malato abbia potuto percepire che il pregiudizio alla salute che lamenta sia la conseguenza della condotta inadeguata dal sanitario.

Se questo accade in ambito di responsabilità civile del medico, nel settore della responsabilità penale, viceversa, la giurisprudenza dimostra di aver attinto posizioni ragionevoli ed equilibrate, avendo superato qualche eccessiva severità in-

terpretativa del passato nei confronti dell'attività sanitaria.

Emblematico è, soprattutto, ciò che è accaduto in materia di accertamento della cd. causalità omissiva (ossia del rapporto causale tra la mancata prestazione doverosa da parte del medico e l'evento lesivo sopportato dal malato), ove, come si ricorderà, la Cassazione si era per moltissimi anni accontentata, per affermare l'esistenza del nesso causale, di probabilità, anche solo e genericamente "serie ed apprezzabili", che il pregiudizio subito dal malato fosse la conseguenza dell'operato del medico.

Con la nota sentenza "Franzese", emessa dalle Sezioni Unite della Cassazione nel luglio 2002, una tale linea interpretativa è stata decisamente superata e si è pervenuti ad un approdo di assoluta garanzia per il sanitario.

Si è, infatti, stabilito che, ai fini della esistenza del nesso causale, occorra la prova certa, capace di resistere ad ogni dubbio dotato di ragionevolezza (e, dunque, certa "oltre ogni ragionevole dubbio") che sia stata effettivamente la condotta omissiva del medico la causa del danno riportato dal malato: nel senso che certamente danno non vi sarebbe stato se il medico avesse osservato il comportamento adeguato e corretto che da lui ci si attendeva e che era dovuto.

Si tratta di una svolta fondamentale nella storia della responsabilità medica (tuttora assecondata dalla giurisprudenza penale) atteso il ruolo cruciale che nell'accertamento della responsabilità spetta al collegamento causale tra la condotta del sanitario e l'evento lesivo.

2. Venendo più direttamente al tema in oggetto della presente trattazione, deve essere ricordato come, in passato, la sostituibilità del farmaco prescritto dal medico con altro medicinale, purchè di eguale composizione e di pari indicazione terapeutica, costituisse un fatto eccezionale, che poteva verificarsi a due condizioni, e cioè subordinatamente alla mancata indicazione esplicita della "non sostituibilità" da parte del medico stesso ed alla non disponibilità del farmaco né in farmacia, né nel normale ciclo di distribuzione.

Alla luce della disciplina normativa vigente (*leggi n. 388/2000, n. 405/2001,*

178/2002, 149/2005; d. lgs. n. 216/2006), invece, il farmacista è obbligato, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi eguale composizione in principi attivi, nonché uguale forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario, ed a fornirlo, su richiesta del paziente, se avente un prezzo più basso.

Si tenga anzi in conto che l'inosservanza di tale obbligo è considerata quale illecito amministrativo ed è punita con la sanzione pecuniaria da 500 a 3000 euro, nonché, in caso di reiterazione, con la chiusura temporanea della farmacia per un periodo non inferiore ai quindici giorni.

L'obbligo in questione viene meno allorchè il sanitario abbia posto, nella prescrizione, l'indicazione di "non sostituibilità" del farmaco indicato.

3. Trascurando la più dettagliata esposizione della disciplina amministrativa della materia (per la quale si può rinviare al tenore testuale delle citate leggi di settore), sembra piuttosto opportuno valutare se possano configurarsi forme di responsabilità giuridica (in particolare, civile e/o penale), ed in capo a chi (tra medico, farmacista e paziente), allorchè l'impiego del farmaco generico equivalente, ricevuto dal paziente (naturalmente con il suo consenso, come per legge), abbia arrecato allo stesso effetti, in generale, pregiudizievoli.

Al riguardo va precisato che si tratta di una evenienza non infrequente, quantunque, a quel che si sa, non ancora sottoposta al vaglio giurisprudenziale, per lo meno di legittimità (ossia in sede di Cassazione).

3.1 Appare opportuno ricordare, a giustificazione di quanto appena segnalato, che se gli studi comparativi di bioequivalenza tra farmaco generico e farmaco di origine ne dimostrano sostanziali sovrapposibilità di efficacia e di equivalenza clinica (*cf.*, in merito, *Agabiti Rosei, Farmaci equivalenti e gestione dei pazienti con malattie cardiovascolari, in Giornale Italiano di Cardiologia Pratica luglio-dicembre 2011, p.73 e seg.*), è pur vero che si delineano aspetti di qualche -per così dire-

criticità di cui il medico prescrittore -che intenda operare, nel singolo paziente, una sostituzione della terapia precedente con un farmaco generico- deve farsi carico. Deve anzitutto considerarsi che il giudizio di bioequivalenza tra medicinale generico e medicinale originale non implica una assoluta identità di sicurezza ed efficacia tra di essi, ma tollera uno scarto differenziale, tra le loro cosiddette biodisponibilità, che è fissato nel 20% (in più o in meno).

Allo stesso modo, il medico deve essere consapevole che gli studi di bioequivalenza vengono generalmente condotti su persone giovani, sane e che non assumono altri farmaci, ossia in condizioni molto diverse dalla realtà clinica, in cui il trattamento può riguardare pazienti anziani, portatori di malattie concomitanti e che richiedono spesso una specifica multiterapia farmacologica (Agabiti Rosei, *ibidem*).

È stato anche segnalato che gli studi di equivalenza clinica (non numerosi, peraltro) sono stati condotti generalmente in piccoli gruppi di pazienti, sicché l'assenza di differenze apprezzabili nei risultati medi ottenuti non esclude che nel singolo paziente l'introduzione del farmaco generico possa determinare un risultato diverso da quello ottenuto in precedenza.

La pluralità degli specifici fattori appena richiamati deve chiaramente indurre nel sanitario -per evitare di incorrere in responsabilità- il massimo impegno dell'attenzione nella valutazione e nel monitoraggio degli effetti prodotti nel singolo paziente dalla somministrazione del medicinale equivalente dato in sostituzione di quello originale.

3.2 Alla luce di tali premesse, può allora ben accadere, nella prassi, che il farmaco generico fornito (dal farmacista) in sostituzione, quand'anche, per così dire, "legalmente" equivalente a quello prescritto (perché portatore di una quantità di principio attivo diverso, ma rientrante nella percentuale "di scarto di tolleranza" convenzionalmente prevista, pari al 20% del principio medesimo), possa risultare in concreto inadeguato ed incongruo per difetto, attesa la quantità del principio attivo necessaria per le specifiche e particolari esigenze di cura del paziente (ove

queste richiedessero proprio la quantità -maggiore- di principio viceversa presente nel prodotto all'uopo indicato dal medico nella sua prescrizione).

3.3 In una fattispecie come quella appena ipotizzata, in risposta al quesito più sopra posto circa le eventuali responsabilità sembrerebbe potersi ragionevolmente ritenere:

- che non possa affermarsi la non risarcibilità del danno eventualmente subito dal paziente, per il fatto di essere stato, unicamente questi, responsabile del pregiudizio sofferto, in conseguenza della sua accettazione del farmaco generico (risultato inadeguato) proposto dal farmacista; al paziente, in verità, nessun rimprovero (con efficacia esimente di responsabilità altrui) potrebbe essere rivolto, essendo evidente il suo stato di affidamento incolpevole nella professionalità del farmacista, e, quindi, nella congruità della offerta (del farmaco generico) da questi proveniente, anche in quanto accompagnata dalla assicurazione della sostanziale equivalenza tra il farmaco prescritto dal sanitario e quello proposto in sostituzione;

- che neppure possa configurarsi una responsabilità dello stesso farmacista, il quale si è adeguato al precetto (persino cogente) del legislatore, proponendo e fornendo (previo consenso informato del paziente) un farmaco da considerarsi ope legis equivalente a quello prescritto, in un contesto di mancanza di indicazioni, da parte del medico, circa la "non-sostituibilità" di quest'ultimo;

- che non possa, invece, escludersi un profilo di responsabilità (di ordine civile e penale) in capo al sanitario.

A questi, in effetti, potrebbe essere rimproverato di non avere tenuto in debito conto le particolari esigenze terapeutiche del suo paziente, avendo proceduto alla prescrizione di uno specifico farmaco senza apporre nella ricetta la clausola di "non-sostituibilità" del farmaco stesso, e ciò pur essendo -o dovendo essere- consapevole:

a) che la mancanza di tale annotazione determinava la possibilità della sostituzione, del prodotto prescritto, con uno generico equivalente da parte del farmacista;

b) che l'equivalente dato in sostituzione avrebbe potuto "legittimamente" contenere una quantità di principio attivo significativamente (fino al 20%) inferiore a quello proprio del farmaco originale da lui indicato in ricetta;

c) che, infine, la deficiarietà (sia pure sino ad una tale misura percentuale) del principio attivo presente nel generico avrebbe potuto avere implicazioni svantaggiose o lesive per la salute del suo paziente (poi effettivamente concretizzate), e ciò a causa della gravità della patologia da cui questi era affetto e delle sue precarie condizioni complessive di salute.

Naturalmente, il riconoscimento della responsabilità del sanitario dovrebbe pur sempre transitare attraverso la dimostrazione processuale certa (secondo la ricordata prova "oltre ogni ragionevole dubbio") del fatto che, qualora il malato fosse stato curato con il farmaco originariamente prescritto dal medico, il pregiudizio alla salute (occorso) non si sarebbe verificato.

3.4 Può fondatamente affermarsi, in conclusione, che, nella prescrizione dei farmaci, il medico debba prestare la massima attenzione alle specifiche condizioni di salute del proprio assistito e che, di conseguenza, nelle situazioni in cui sia necessaria, a suo giudizio, per la più idonea cura del paziente, la somministrazione di uno specifico farmaco, ove sussista (come concretamente sussiste) la possibilità che questo possa essere sostituito dal farmacista con un prodotto generico apparentemente "equivalente" (ma in realtà dotato di un contenuto più ridotto di principio attivo o di eccipienti diversi, o comunque di non pari efficacia), egli (il medico) debba prudentemente accompagnare la prescrizione del farmaco individuato e prescelto con l'annotazione scritta della sua "non-sostituibilità".

Va tenuto sempre presente, nella analisi del tema in esame, che le esigenze della migliore cura della salute del paziente non potrebbero, legittimamente, rimanere inappagate per le, pur indubitabilmente serie, ragioni di contenimento della spesa farmaceutica pubblica.

Neppure può essere trascurato come appaia del tutto esigibile, da parte del medico, in linea con la espressa previsione dell'art. 13 del suo codice deontologico, una aggiornata ed "adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle reazioni individuali prevedibili...".

Ad una tale stregua risulta conseguenziale ritenere che il sanitario non potrebbe facilmente giustificarsi, a fronte degli effetti dannosi subiti dal paziente in conseguenza della sostituzione del farmaco prescrittogli in ricetta, con la mancanza di consapevolezza della minore efficacia terapeutica del medicinale "sostituto", consegnato dal farmacista.

Take Home Message

Domande:

- *Può andare incontro a responsabilità professionale il medico che non indichi nella ricetta la non sostituibilità del farmaco prescritto, allorchè l'assunzione del medicinale ricevuto dal paziente in sostituzione abbia prodotto effetti dannosi per la salute del paziente medesimo? (Si)*
- *E, nella stessa situazione, assume responsabilità il farmacista autore della sostituzione peraltro consentita dal paziente? (No)*

Bibliografia

1. *Rapporto OASI 2011 L'AZIENDALIZZAZIONE DELLA SANITA IN ITALIA*. A cura di Eugenio Anessi Pessina, Elena Cantù, Clara Carbone e Francesca Ferre . SDA Bocconi, Cergas . Egea Editore
2. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R and Gray A (2008) *European cardiovascular disease statistics*. European Heart Network: Brussels.
3. Hansson L, Lloyd A, Anderson P, Kopp Z. *Excess morbidity and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe*. *Blood Press*. 2002;11(1):35-45.
4. Shaw LJ; Bairey merz CN, Pepine CJ et al: *The Economic Burden of Angina in Women With Suspected Ischemic Heart Disease*. *Circulation*. 2006; 114: 894-904
5. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, PhD et al. *Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States* *Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.
6. *AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update* A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113: e85-e151
7. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, *Lifetime cost of stroke in the United States*. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1459-66.
8. C. Politi, A. Deales, F. Cicchitelli et al. *Analisi dei costi sanitari per lo scompenso cardiaco nella regione Marche*. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2005; 7 (3): 165-175
9. Volpe M, Tocci G, Trimarco B et al. *Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension*. *J Hypertens*. 2007 Jul;25(7):1491-8
10. Costa FV. *Compliance with antihypertensive treatment*. *Clin Exp Hypertens* 1996 Apr-May; 18 (3-4): 463-72
11. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, et al. *Long term persistence with antihypertensive drugs in new patients*. *J Hum Hypertens*. 2002;16:439-444.
12. Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G, et al. *A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy*. *Clin Ther*. 2002; 24:1347-1357; 1346.
13. Costa FV, D'Ausilio A, Bianchi C, et al. *Adherence to anti-hypertensive medications: a review and update*. *High Blood Pressure Cardiovasc Prev* 2009 Sep; 16 (3): 101-10
14. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D. *Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions*. *Curr Opin Cardiol* 2005, 20 (4): 296-300.

15. Costa FV et al: Trends in Prescription and Determinants of Persistence to Antihypertensive Therapy: The PAPEETE Study. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 16(4):167-176, December 1, 2009.
16. Sokol, MC, McGuigan, KA, Verbugge, RR, Epstein, RS. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. *Medical Care* 2005; 43: 521-530.
17. Dong-Seok Yim. Simulation of the AUC Changes after Generic Substitution in Patients. *J Korean Med Sci*. 2009 February; 24(1): 7–12.
18. Kesselheim SA Misono AS, Lee JL et al. Clinical Equivalence of Generic and Branded-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, December 3, 2008, 300, No. 21:2514-2526.
19. American Medical Association. Report 2 of the Council on Scientific Affairs (A-04). Impact of drug formularies and therapeutic interchange on health outcomes. 2004. Available at <http://www.ama-assn.org/ama/no-index/about-ama/13675.shtml>.
20. American College of Cardiology. Position statement. Therapeutic substitution. 1988. Available at <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/position/72569.pdf>
21. Johnston A, Stafylas P and Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 September; 70(3): 320–334.
22. Chien-Wen Tseng, Brook RH, Keeler E, et al. Effect of Generic-only Drug Benefits on Seniors' Medication Use and Financial Burden. *Am J Manag Care*. 2006;12:525-532.
23. Furberg CD, Psaty BM. Should evidence-based proof of drug efficacy be extrapolated to a 'class of agents'? *Circulation* 2003; 108: 2608–10.
24. Phillips B, Roberts C, Rudolph AE, Morant S, Aziz F, O'Regan CP. Switching statins: the impact on patient outcomes. *Br J Cardiol* 2007; 14: 280–5.
25. Ganther JA, Kreling DH. Consumer perceptions of risk and required cost savings for generic prescription drugs. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40: 378–83.
26. Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas A. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci* 2006; 28: 284–9.
27. Harris Interactive. Consumers' views on therapeutic substitution. September 2008. Available at http://www.nclnet.org/health/therapeutic_substitution.pdf (last).
28. Cote BR, Petersen EA. Impact of therapeutic switching in long-term care. *Am J Manag Care* 2008, 14 (11 Suppl.): SP23–8.
29. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287: 622–7.

30. Dowell JS, Snadden D, Dunbar JA. Changing to genericformulary: how one fundholding practice reduced prescribing costs. *BMJ* 1995; 310: 505–8.
31. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Genericsubstitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 2006; 40: 15–20.
32. Momani A, Odedina F, Rosenbluth S, Madhavan S. Drug-management strategies: consumers' perspectives. *JManag Care Pharm* 2000; 6: 122–8.
33. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effectof initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*1999; 160: 41–6.
34. Thayer S, Dastani H. Can switching among the ARB class impact medical costs and medication adherence? *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 179.
35. Wilson J, Axelsen K, Tang S. Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *Am J Manag Care* 2005; 11: SP27–36.
36. Signorovitch J, Zhang J, Wu EQ, Latremouille-Viau D, Yu AP, Dastani HB, et al. Economic impact of switching from valsartan to other angiotensin receptor blockers in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(4):849-60.
37. Wiwanitkit V , Wangsaturaka D and Tangphao O. LDL-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin compared to simvastatin (Zocor™) in Thai hypercholesterolemic subjects – a randomized crossover study, the first report from Thailand *BMC Clinical Pharmacology* 2002, 2:1 doi:10.1186/1472-6904-2-1
38. Kim SH, Park K, Hong SJ et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther.* 2010 Oct;32(11):1896-905.
39. Boh M, Opolski G, Poredos P, Ceska R, Jezovnik M. Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatin in patients with increased coronary risk. *Int Angiol.* 2011 Aug;30(4):366-74.
40. Corte di Cassazione: SENTENZA 8254/11, IV SEZIONE PENALE

